



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119775198 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 08

(21) 申请号 202411562218.6

(22) 申请日 2019.05.03

(30) 优先权数据

62/667,412 2018.05.04 US

62/815,251 2019.03.07 US

(62) 分案原申请数据

201980039988.3 2019.05.03

(71) 申请人 治疗方案股份有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 G·T·克里姆斯

D·A·德杰瑟斯迪亚兹

Y·布鲁思-阿尔-科尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 贾兆年

(51) Int. Cl.

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 253/065 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 263/48 (2006.01)

C07D 261/14 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

(续)

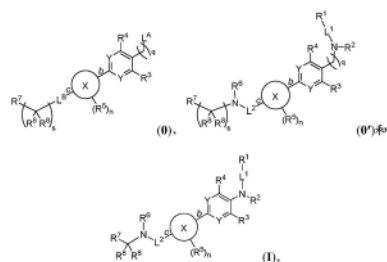
权利要求书6页 说明书407页 附图4页

(54) 发明名称

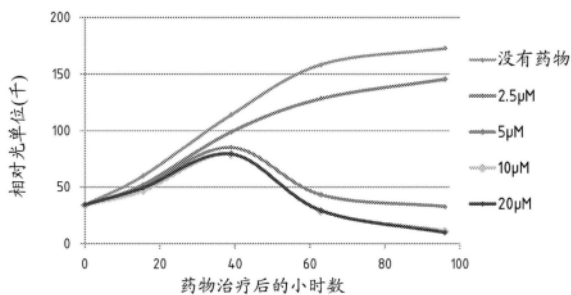
靶向癌症干细胞的癌症治疗

(57) 摘要

本申请涉及靶向癌症干细胞的癌症治疗。公开了允许通过例如靶向癌症干细胞来治疗癌症的化合物、方法、组合物和试剂盒。在一些实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌、胃癌、胃肠道间质瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌或淋巴瘤。在一些实施方案中,所述癌症是肝癌、子宫内膜癌、白血病或多发性骨髓瘤。本公开中使用的化合物具有式 (0), (0') 和 (I):



用药物(化合物I-1)抑制胃癌生长



CN 119775198 A

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

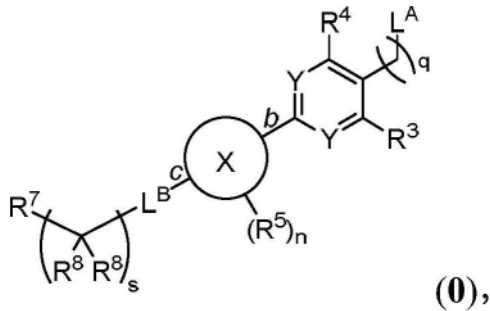
A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

1. 一种式 (0) 化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

L^A 为 $-N(R^2)$ (L^1R^1) 或 $-C(=O)NR^1R^2$;

L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基,其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基;取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

q 为0或1;

Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

\textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪

基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或;

当 \textcircled{X} 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时,键 b 和键 c 彼此呈间位或对位;

R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

L^B 为 $-N(R^6)L^2-$ 或 $-L^2N(R^6)-$;

L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $\left\{ \begin{array}{c} NR^6 \\ || \\ S \\ || \\ O \end{array} \right\}$ 或 $-S(=O)_2-$;

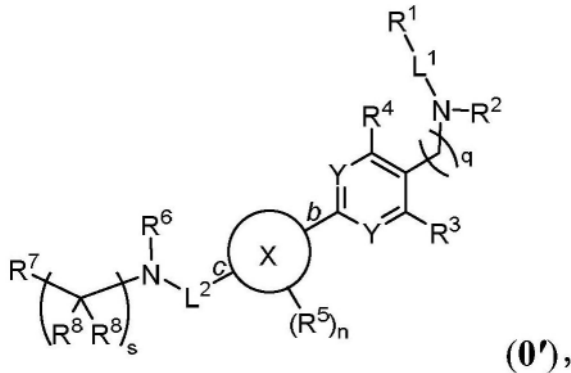
每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

s是0或1;

R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(0'):



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基,其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基;取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

q为0或1;

Y的每个实例独立地为N或CR⁴;

R⁴的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN;

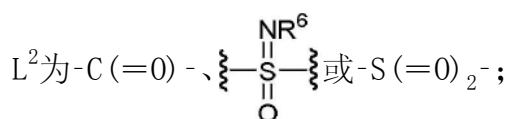
(X) 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪

基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或 ;

当 (X) 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时,键b和键c彼此呈间位或对位;

R⁵的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN;

在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有R⁵与氮原子连接的情况;



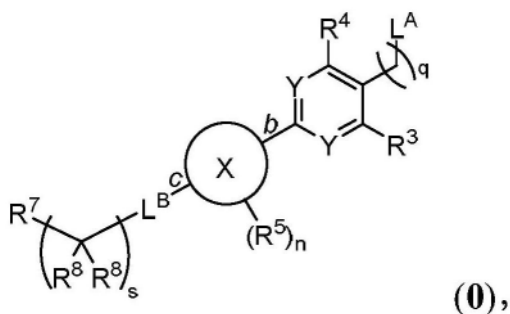
每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

s是0或1;

R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

3. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0)化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

L^A为-N(R²)(L¹R¹)或-C(=O)NR¹R²;

L¹是单键或-C(=O)-;

当L¹为单键时,R¹为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

当L¹为-C(=O)-时,R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代

或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

R²为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

R³是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；


R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；


或R²和R³与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基；


q为0或1；

Y的每个实例独立地为N或CR⁴；

R⁴的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪

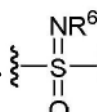
基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或；

当 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时，键b和键c彼此呈间位或对位；

R⁵的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有R⁵与氮原子连接的情况；

L^B为-N(R⁶)L²-或-L²N(R⁶)-；

L²为-C(=O)-、或-S(=O)₂-；

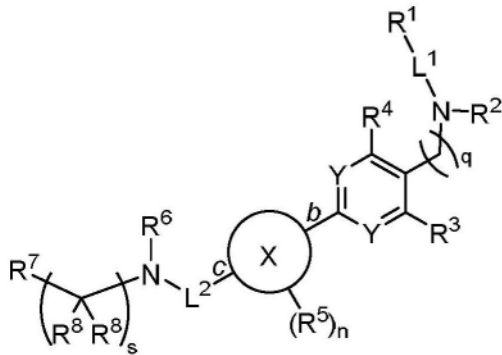
每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

s是0或1；

R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

4. 如权利要求3所述的方法，其中式(0)化合物具有式(0')：



(0'),

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

R^2 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;


或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基;


q 为0或1;

Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

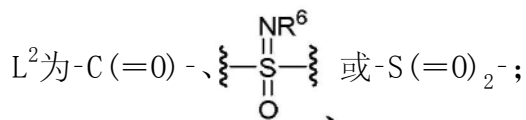


是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或.

当为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时,键 b 和键 c 彼此呈间位或对位;

R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;



每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

s是0或1；

R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

5. 一种方法,其包括使细胞与有效量的如权利要求3或4所述的式(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药接触。

6. 一种方法,其包括用有效量的如权利要求3或4所述的式(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药杀死细胞。

7. 一种药物组合物,其包含:

如权利要求1或2所定义的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;以及任选地药学上可接受的赋形剂。

8. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用如权利要求7所述的药物组合物。

9. 一种试剂盒,其包括:

如权利要求1或2所定义的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;或如权利要求7所述的药物组合物;以及

使用所述化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药或药物组合物的说明书。

靶向癌症干细胞的癌症治疗

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2019年05月03日;申请号:201980039988.3(国际申请号:PCT/US2019/030664);发明名称:靶向癌症干细胞的癌症治疗)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求2018年5月4日提交的美国临时申请U.S.S.N.62/667,412和2019年3月7日提交的U.S.S.N.62/815,251的优先权,其公开内容各自以引用的方式并入本文。

背景技术

[0004] 癌症是无处不在的,尽管医学在进步,但其仍然是全世界死亡的主要原因。2017年,据估计诊断出170万例癌症新发病例,且60万人死于该疾病。¹癌症是全球第二大主要死因,近六分之一的死亡是由于癌症。在接下来的20年中,新病例的数量预计将增加约70%。癌症的经济影响是巨大的并且正在增加。据估计,2010年癌症的每年总经济成本为约1.16万亿美元。²

[0005] 癌症是可能影响身体任何部分的一大类疾病的通用术语。使用的其他术语是恶性肿瘤和赘生物。癌症是由正常细胞在多阶段过程中转化为肿瘤细胞引起的,其通常从癌前病变发展为恶性肿瘤。癌症的一个定义性特征是迅速产生异常细胞,这些异常细胞生长超出其通常的界限,然后可以侵入人体的相邻部位并扩散到其他器官,后一种过程称为转移。转移是癌症死亡的主要原因。癌症死亡的最常见原因是肺癌、肝癌、结肠直肠癌、胃癌和乳腺癌。

[0006] 尽管在治疗癌症类型的子集方面取得了一些进展,但是平均癌症死亡率仍然非常高,在正在进行的癌症危机中总体上没有什么改善。几乎所有现代癌症治疗方法,包括化学疗法、靶向疗法和免疫疗法,都集中于消除肿瘤,而不靶向肿瘤中最危险的细胞:癌症干细胞。癌症干细胞负责癌细胞在体内的扩散,肿瘤的生长,癌症对化学疗法的抗性以及治疗或手术切除后肿瘤的复发。^{3,4}因为当前的治疗方法并不靶向癌症干细胞群体,所以它们经常导致耐药性肿瘤的出现和持续的癌症扩散。

发明内容

[0007] 癌症干细胞的发现为肿瘤学和胚胎干细胞生物学领域的融合提供了机会。^{5,6}通过靶向使癌症如此危险的原因-形成癌症生长、扩散和耐药性基础的癌症干细胞的胚胎特性-有效和无毒疗法的发展可以通过称为癌症遏制疗法的策略来实现。既可以减小肿瘤体积又可以破坏癌症干细胞的疗法将彻底改变癌症治疗。⁷

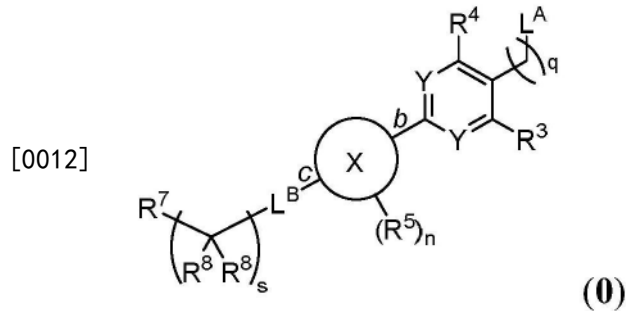
[0008] 本文描述了迫使癌症干细胞分化,抑制转移所需的信号传导途径的化合物,这些途径与胚胎干细胞在分化和发育过程中所用的途径相同。^{8,9}这些性质可以被安全地靶向,因为它们仅存在于胚胎干细胞而不是健康的成年组织中。

[0009] 这些化合物在减少肿瘤生长、延长寿命以及预防转移和复发方面将比传统的癌症治疗更有效。而且,由于胚胎特性的重新激活是多种肿瘤共有的特性,因此癌症遏制疗法有

望对许多不同类型的癌症有效,包括结肠癌、胃癌、前列腺癌、睾丸癌和乳腺癌。

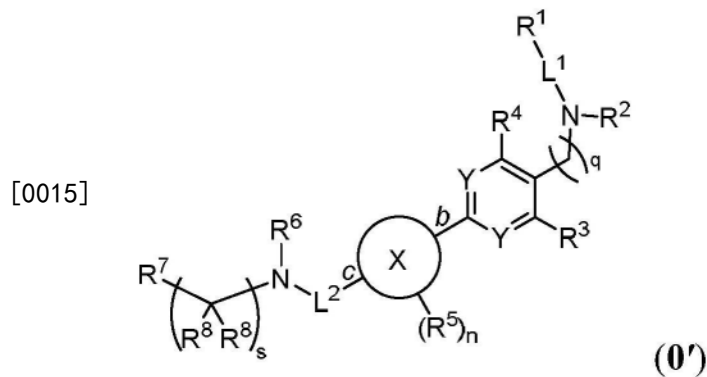
[0010] 本文公开了允许治疗增生性疾病、良性赘生物和癌症的化合物、方法、组合物、用途和试剂盒。

[0011] 在一方面,本公开的化合物具有式(0):



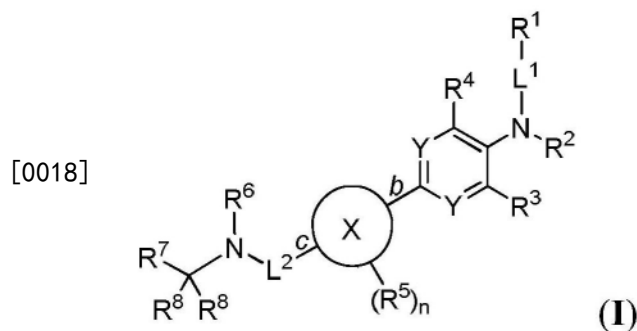
[0013] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(0)中所述的变量如本文所述。在另一方面,本公开提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(0)中所述的变量如本文所述。

[0014] 在一方面,本公开的化合物具有式(0'):



[0016] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(0')中所述的变量如本文所述。在另一方面,本公开提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0')化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(0')中所述的变量如本文所述。

[0017] 在一方面,本公开的化合物具有式(I):



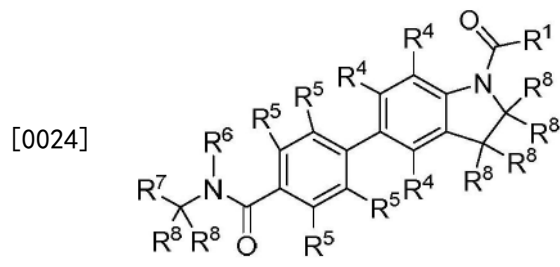
[0019] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(I)中所述的变量如本文所述。在另一方面,本公开提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中式(I)中所述的变量如本文所述。

[0020] 在某些实施方案中,癌症包括癌症干细胞。在某些实施方案中,癌症涉及癌症干细胞或与癌症干细胞相关。在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌、胃癌、胃肠道间质瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、睾丸癌或前列腺癌。在某些实施方案中,癌症是肝癌或子宫内膜癌。在某些实施方案中,癌症是白血病。在某些实施方案中,癌症是淋巴瘤。在某些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,受试者需要再生医学或疗法。

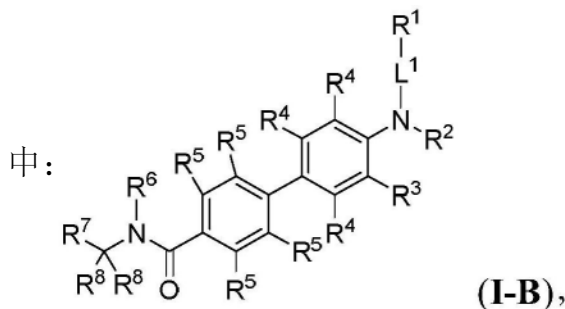
[0021] 在又另一方面,本公开提供了包括使细胞与有效量的式(0)或(0')或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药接触的方法。

[0022] 在又另一方面,本公开提供了方法和用途,其包括使细胞与有效量的式(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药接触。

[0023] 在某些实施方案中,式(I)化合物为式(I-A):

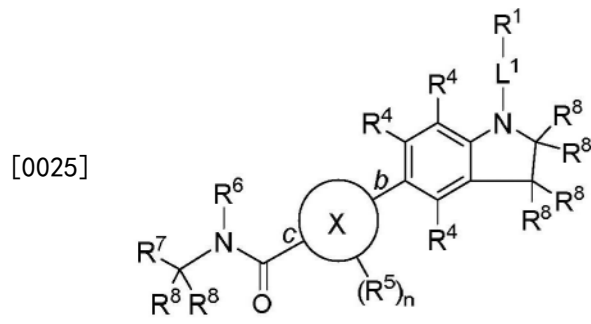



在某些实施方案中,式(I)为式(I-B),其



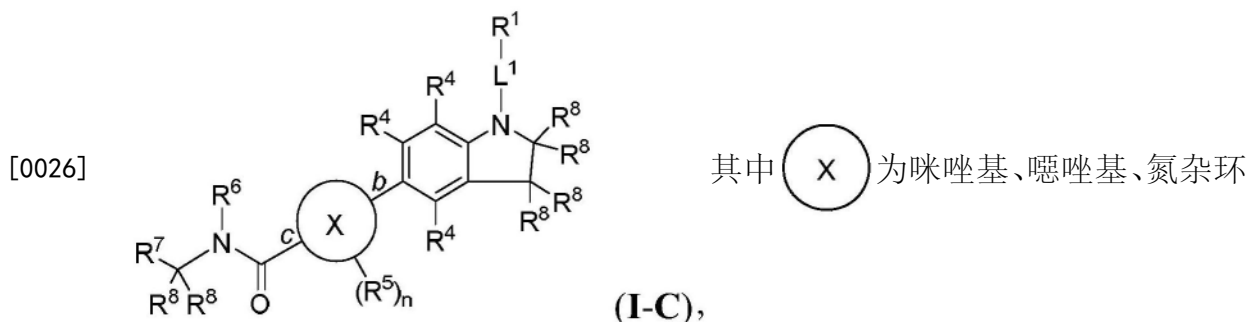
其中R⁷为取代或未被取代的3-吡啶基。在某些实

施方案中,式(I)为式(I-C),其中:

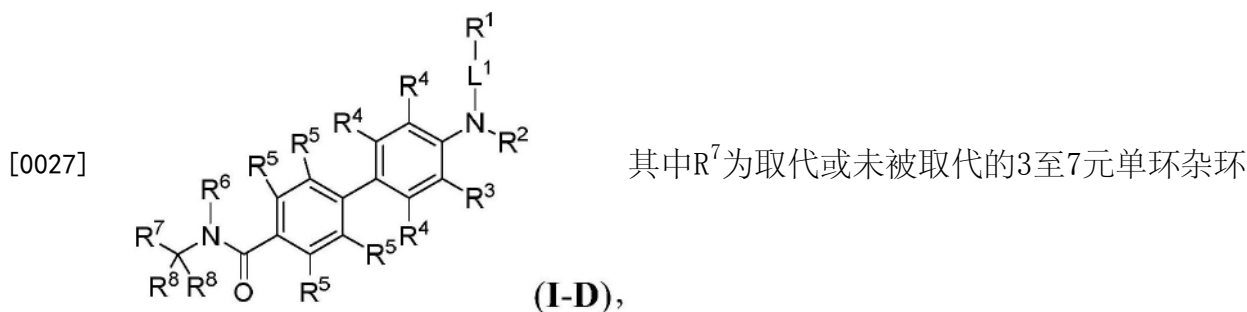


其中  为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基

或吡嗪基。在某些实施方案中,式(I)为式(I-C),其中:



丁烷基、-C≡C-或  在某些实施方案中,式(I)为式(I-D),其中:



基或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基。

[0028] 在一些实施方案中,本公开提供了组合物,其包含式(0)或(0')的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;以及任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,组合物是药物组合物。在某些实施方案中,组合物还包含另外的药学上的药剂。

[0029] 在一些实施方案中,本公开提供了组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;以及任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,组合物是药物组合物。在某些实施方案中,组合物还包含另外的药学上的药剂。

[0030] 在某些实施方案中,本公开提供了试剂盒,其包含式(0)或(0')的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;或本文所述的组合物;以及使用所述化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药或药物组合物的说明书。




[0031] 在进一步的实施方案中,本公开提供了试剂盒,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;或本文所述的组合物;以及使用所述化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药或药物组合物的说明书。

[0032] 本发明的某些实施方案的细节在具体实施方式中阐述,如下所述。根据定义、附图、实施例和权利要求,本发明的其他特征、目标和优点将显而易见。

附图说明

- [0033] 图1显示化合物I-1耗尽了胃癌中的胚胎样胃细胞群。
- [0034] 图2显示化合物I-1降低了胃癌细胞中的oct4表达。
- [0035] 图3显示化合物I-1降低了胃癌细胞中的nanog表达。
- [0036] 图4显示化合物I-1对健康的肝细胞没有毒性。
- [0037] 图5显示化合物I-1抑制胃癌细胞的生长。
- [0038] 图6显示了化合物I-1的体外性质(例如,溶解度、微粒体稳定性和血浆稳定性)。
- [0039] 图7显示了化合物I-1在小鼠中的药代动力学。
- [0040] 图8显示了化合物I-1的小鼠耐受性结果。
- [0041] 定义
- [0042] 为了方便起见,文中集合了本文在说明书、实施例和所附权利要求书中采用的某些术语。
- [0043] 除非上下文另有需要,否则单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。
- [0044] 文字“在一些实施方案中”与文字“在某些实施方案中”可互换使用。
- [0045] 以下定义是在本申请中使用的更通用的术语:
- [0046] 除非上下文另外明确指出,否则单数术语“一(a)”,“一(an)”和“所述”包括复数指代物。类似地,单词“或”旨在包括“和”,除非上下文另外明确指出。
- [0047] 除了在实施例中之外或在另有说明的情况下,本文所用的表示分量或反应条件的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。鉴于测量的性质或精度,“约”和“大约”通常意指所测量的量的可接受的误差度。示例性误差度在给定值或值范围的20% (%)以内,通常在10%以内,或更通常在5%、4%、3%、2%或1%以内。
- [0048] 具体官能团和化学术语的定义在下文中更详细地描述。化学元素根据Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面的CAS版元素周期表来识别并且具体官能团通常如其中所述来定义。另外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons公司,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers公司,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版, Cambridge University Press,Cambridge,1987中。
- [0049] 本文所述的化合物可以包括一个或多个不对称中心,因此可以各种立体异构形式存在,例如对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述的化合物可呈单个对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可呈立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐类的形成和结晶)从混合物分离异构体;或者可通过不对称合成制备优选的异构体。参见,例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725 (1977);ElieI,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,H.S.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.ElieleI 编著,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本公开另外涵盖作为基本上不

含其他异构体的单个异构体的化合物以及可替代地各种异构体的混合物。

[0050] 在式中,  是单键, 其中直接与其连接的部分的立体化学未指定, --- 不存在或是单键, 并且  或  是单键或双键。

[0051] 除非另外提供, 否则本文描述的式包括不包括同位素富集的原子的化合物以及包括同位素富集的原子的化合物。包括同位素富集的原子的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具和/或探针。

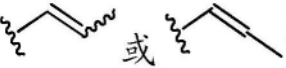
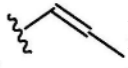
[0052] 术语“脂族”包括饱和和不饱和、非芳族、直链(即, 非支链)、支链、非环状和环状(即碳环)烃。在一些实施方案中, 脂族基团任选地被一个或多个官能团(例如, 卤素, 诸如氟)取代。如本领域普通技术人员将理解的, “脂族”在本文中旨在包括烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。

[0053] 当列出值范围(“范围”)时, 意图涵盖该范围内的每个值和子范围。除非另外提供, 否则范围包括范围两端的值。例如, “介于1与4之间的整数”是指1、2、3和4。例如, “C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0054] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至12个碳原子(“C₁₋₁₂烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中, 烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊烷基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的另外实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有说明, 否则烷基的每个实例独立地任选地被取代, 例如, 未被取代(“未被取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)。在某些实施方案中, 烷基是未被取代的C₁₋₁₂烷基(例如, -CH₃(Me)、未被取代的乙基(Et)、未被取代的丙基(Pr, 例如, 未被取代的正丙基(n-Pr)、未被取代的异丙基(i-Pr))、未被取代的丁基(Bu, 例如未被取代的正丁基(n-Bu)、未被取代的叔丁基(tert-Bu或t-Bu)、未被取代的仲丁基(sec-Bu或s-Bu)、未被取代的异丁基(i-Bu))。在某些实施方案中, 烷基是取代的C₁₋₁₂烷基(诸如取代的C₁₋₆烷基, 例如, -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃或苄基(Bn))。烷基的连接点可以是单键(例如, 在-CH₃中)、双键(例如在=C₂中)或三键(例如在≡CH中)。部分=C₂和≡CH也是烷基。

[0055] 在一些实施方案中, 烷基被一个或多个卤素取代。“全卤代烷基”是如本文所定义的取代的烷基, 其中所有氢原子独立地被卤素(例如氟、溴、氯或碘)替代。在一些实施方案中, 烷基部分具有1至8个碳原子(“C₁₋₈全卤代烷基”)。在一些实施方案中, 烷基部分具有1至6个碳原子(“C₁₋₆全卤代烷基”)。在一些实施方案中, 烷基部分具有1至4个碳原子(“C₁₋₄全卤代烷基”)。在一些实施方案中, 烷基部分具有1至3个碳原子(“C₁₋₃全卤代烷基”)。在一些实

实施方案中,烷基部分具有1至2个碳原子(“C₁₋₂全卤代烷基”)。在一些实施方案中,所有氢原子均被氟替代。在一些实施方案中,所有氢原子均被氯替代。全卤代烷基的实例包括-CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFC1₂、-CF₂C1等。

[0056] “烯基”是指具有2至20个碳原子,一个或多个(例如,在化合价允许的情况下两个、三个或四个)碳-碳双键,并且没有三键的直链或支链烃基(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的另外实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有说明,否则烯基的每个实例独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未被取代的C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是被取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基中,未指定其立体化学的C=C双键(例如, -CH=CHCH₃、或)可以呈(E)-或(Z)-构型。

[0057] “炔基”是指具有2至20个碳原子,一个或多个(例如,在化合价允许的情况下两个、三个或四个)碳-碳三键,以及任选地一个或多个双键的直链或支链烃基(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或多个碳-碳三键可以在内部(诸如在2-丁炔基中)或末端(诸如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述的C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有说明,否则炔基的每个实例独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未被取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未被取代的C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中,炔基是被取代的C₂₋₁₀炔基。

[0058] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环系统中具有3至13个环碳原子(“C₃₋₁₃碳环基”)和零个杂原子的非芳族环状烃基。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性C₃₋₆碳环基包括环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基

(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括前述的C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、双环[2.2.1]庚基(C₇)、双环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括前述的C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所示,在某些实施方案中,碳环基是单环的(“单环碳环基”)或者含有稠合的、桥联的或螺环系统,诸如双环系统(“双环碳环基”)。碳环基可以是饱和的,并且饱和的碳环基被称为“环烷基”。在一些实施方案中,碳环基是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述的C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述的C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定,否则环烷基基团的每个实例独立地是未被取代的(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“被取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基基团是未被取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基基团是被取代的C₃₋₁₀环烷基。碳环基可以是部分不饱和的。碳环基可以在非芳族或杂芳族的碳环系统的所有环中包括零个,一个或多个(例如,在化合价允许的情况下为两个、三个或四个)C=C双键。在碳环中包括一个或多个(例如,在化合价允许的情况下为两个或三个)C=C双键的碳环基被称为“环烯基”。在碳环中包括一个或多个(例如,在化合价允许的情况下为两个或三个)C≡C三键的碳环基被称为“环炔基”。碳环基包括芳基。“碳环基”还包括其中如上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在碳环基环上,并且在这种情况下,碳的数目继续表示碳环系统中的碳的数目。除非另有说明,否则碳环基的每个实例独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未被取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未被取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是被取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是被取代的或未被取代的,3至7元和单环的。在某些实施方案中,碳环基是被取代的或未被取代的,5至13元和双环的。

[0059] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述的C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述的C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定,否则环烷基的每个实例是独立地未被取代的(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“被取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未被取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是被取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0060] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至13元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许的情况下,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的

（“单环杂环基”）或稠合的、桥联的或螺环系统，诸如双环系统（“双环杂环基”）。杂环基可以是饱和的或者可以是部分非饱和的。杂环基可以在非芳族或杂芳族的杂环系统的所有环中包括零个、一个或多个（例如，在化合价允许的情况下两个、三个或四个）双键。部分不饱和杂环基包括杂芳基。杂环基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统，其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合，其中连接点在碳环基或杂环基环上；或者包括环系统，其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合，其中连接点在杂环基环上，并且在此类情况下，环成员的数目继续表示杂环基环系统中的环成员的数目。除非另外指出，否则杂环基的每个实例独立地任选地被取代，例如，未被取代（“未被取代的杂环基”）或被一个或多个取代基取代（“取代的杂环基”）。在某些实施方案中，杂环基是未被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中，杂环基是被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中，杂环基是被取代或未被取代的、3至7元和单环的。在某些实施方案中，杂环基是被取代或未被取代的、5至13元和双环的。

[0061] 在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-10元杂环基”）。在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-8元杂环基”）。在一些实施方案中，杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫（“5-6元杂环基”）。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0062] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括氮丙啶基、环氧乙烷基或环硫乙烷基。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括二氧戊环基、氧杂硫烷基、二硫烷基和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。与C₆芳基环稠合的示例性5元杂环基（在本文中也称为5,6-双环杂环）包括二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基（在本文中也称为6,6-双环杂环）包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0063] “芳基”是指具有在芳族环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环（例如，双环或三环）4n+2芳族环系统（例如，具有环阵列中共有的6个、10个或14个π电子）的基团（“C₆₋₁₄芳基”）。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子（“C₆芳基”；例如，苯基）。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子（“C₁₀芳基”；例如，萘基，诸如1-萘基和2-萘基）。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子（“C₁₄芳基”；例如，蒽基）。“芳基”还包括环系统，其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合，其中连接基团或连接

点在芳基环上,并且在此类情况下,碳原子的数目继续表示芳基环系统中的碳原子数目。除非另外指出,否则芳基的每个实例独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未被取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未被取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,芳基是被取代的C₆₋₁₄芳基。

[0064] “杂芳基”是指具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环-4n+2芳族环系统(例如,具有环阵列中共有的6个或-10个 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在化合价允许的情况下,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中连接点在杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中的环成员数目。“杂芳基”还包括环系统,其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在此类情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数目。双环杂芳基,其中一个环不含杂原子(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等),连接点可在任一环上,例如,带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0065] 在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是具有在芳族环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外规定,否则杂芳基的每个实例独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“被取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未被取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是被取代的5-14元杂芳基。

[0066] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括吡咯基、呋喃基和苯硫基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括氮杂**萘**基、氧杂**萘**基和硫杂**萘**基。示例性5,6-双环杂芳基包括吡啶基、异吡啶基、咪唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。

[0067] “部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的基团。术语“部分不饱和”意图涵盖具有多个不饱和位点的环,而不意图包括如本文定义的芳族基团(例如,芳基或杂芳基)。同

样,“饱和的”是指不包含双键或三键的基团,即,包含所有单键。

[0068] 在一些实施方案中,如本文定义的脂族、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被取代(例如,“被取代的”或“未被取代的”烷基、“被取代的”或“未被取代的”烯基、“被取代的”或“未被取代的”炔基、“被取代的”或“未被取代的”碳环基、“被取代的”或“未被取代的”杂环基、“被取代的”或“未被取代的”芳基或“被取代的”或“未被取代的”杂芳基)。一般来说,术语“取代的”,无论之前是否有“任选地”,均意指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可用的取代基替代,所述可用取代基例如在取代之后产生稳定化合物的取代基,所述稳定化合物是例如诸如通过重排、环化、消除或其他反应不自发地经历转化的化合物。除非另外指示,否则“取代的”基团在基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,取代基在每个位置处是相同或不同的。除非另外提供,否则多环上的取代基可以在多环的任何一个单环的任何可取代位置上。设想术语“取代的”包括用有机化合物的所有可用的取代基(本文所述的引起稳定化合物形成的任何取代基)进行的取代。本公开设想任何和所有此类组合以得到稳定的化合物。出于本公开的目的,杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并引起稳定部分形成的如本文所述的任何合适的取代基。

[0069] 示例性碳原子取代基包括卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;其中X⁻是抗衡离子;

[0070] 或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0071] R^{aa}的每个实例独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0072] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)

(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;其中X⁻是抗衡离子;

[0073] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0074] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或两个偕R^{dd}取代基可以连接以形成=O或=S;其中X⁻是抗衡离子;

[0075] R^{ee}的每个实例独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0076] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团连接形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;并且

[0077] R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷

基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个偕R^{gg}取代基可以连接以形成=O或=S；其中X⁻是抗衡离子。

[0078] 在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}或-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂。在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}或-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂，其中R^{aa}是氢、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接的氧保护基或与硫原子连接的硫保护基（例如，乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基或三苯甲基）；每个R^{bb}独立地为氢、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN或-NO₂。在某些实施方案中，碳原子取代基独立地为卤素、被取代的（例如，被一个或多个卤素部分取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN或-NO₂，其中R^{aa}为氢、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接的氧保护基或与硫原子连接的硫保护基（例如，乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基或三苯甲基）；且每个R^{bb}独立地为氢、被取代的（例如，被一个或多个卤素取代）或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0079] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电基团缔合以便维持电子中性的带负电基团。阴离子抗衡离子可以是单价的（即，包括一个形式负电荷）。阴离子抗衡离子也可以是多价的（即，包括多于一个形式负电荷），诸如二价或三价。示例性抗衡离子包括卤离子（例如，F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子（例如，甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等）、羧酸根离子（例如，醋酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡糖酸根等）、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、B(C₆F₅)₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和碳硼烷阴离子（例如，CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻）。示例性多价抗衡离子包括CO₃²⁻、HPO₄²⁻、PO₄³⁻、B₄O₇²⁻、SO₄²⁻、S₂O₃²⁻、羧酸根阴离子（例如酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等）和碳硼烷。

[0080] “卤代”或“卤素”是指氟（氟代，-F）、氯（氯代，-Cl）、溴（溴代，-Br）或碘（碘代，-I）。

[0081] 在化合价允许的情况下，氮原子可以被取代或未被取代，包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，或与N原子连

接的两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上定义。

[0082] 在某些实施方案中,氮原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保护基。在某些实施方案中,氮原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保护基,其中R^{aa}是氢、被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、或当连接至氧原子时的氧保护基;且每个R^{bb}独立地为氢、被取代的(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,氮原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0083] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氮保护基是本领域中熟知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些保护基,所述文献以引用的方式并入本文。

[0084] 酰胺氮保护基(例如-C(=O)R^{aa})包括甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0085] 氨基甲酸酯氮保护基(例如-C(=O)OR^{aa})包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-二苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基哌啶基

氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯 (Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯 (Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯 (Msz)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯 (Dmoc)、4-甲基硫代苄基氨基甲酸酯 (Mtpc)、2,4-二甲基硫代苄基氨基甲酸酯 (Bmpc)、2-膦酰基乙基氨基甲酸酯 (Peoc)、2-三苯基膦酰基异丙基氨基甲酸酯 (Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯、间氯-对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯 (Tcroc)、间硝基苄基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苄基(邻硝基苄基)甲基氨基甲酸酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、邻(N,N-二甲基羧酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基羧酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-咪喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酰基氨基甲酸酯、对-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苄基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯、对-(苯基偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三叔丁基苄基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0086] 磺酰胺氮保护基(例如-S(=O)₂R^{aa})包括对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0087] 其他氮保护基包括吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基磺酰基衍生物、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲胺、N-苄叉基胺、N-对甲氧基苄叉基胺、N-二苯基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-

5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基磷酰胺(Dpp)、二甲基硫代磷酰胺(Mpt)、二苯基硫代磷酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷基酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0088] 在某些实施方案中,氮保护基是Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯甲基、乙酰基或Ts。

[0089] 在某些实施方案中,氧原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或氧保护基。在某些实施方案中,氮原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 或氧保护基,其中 R^{aa} 是氢、被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的 C_{1-6} 烷基、或当连接至氧原子时的氧保护基;且每个 R^{bb} 独立地为氢、被取代的(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基。在某些实施方案中,氧原子取代基独立地为被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氧保护基。

[0090] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基团(在本文中也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义。氧保护基是本领域中熟知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 第3版John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些保护基,所述文献以引用的方式并入本文。

[0091] 示例性氧保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基(Bn)、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤代苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基、对苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯

苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苈基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)氧杂蒎基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苯基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(三甲基苯甲酸酯)、甲基碳酸烷酯、9-苈基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸烷酯、2,2,2-三氯乙基碳酸烷酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、异丁基碳酸烷酯、乙烯基碳酸烷酯、烯丙基碳酸烷酯、对硝基苯基碳酸烷酯、苯甲基碳酸烷酯、对甲氧基苯基碳酸烷酯、3,4-二甲氧基苯基碳酸烷酯、邻硝基苯基碳酸烷酯、对硝基苯基碳酸烷酯、S-苯甲基硫代碳酸烷酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷二酰胺、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0092] 在某些实施方案中,氧保护基为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。

[0093] 在某些实施方案中,硫原子取代基为独立地被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或硫保护基。在某些实施方案中,硫原子取代基为独立地被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或硫保护基,其中R^{aa}是氢、被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基、或当连接至氧原子时的氧保护基;且每个R^{bb}独立地为氢、被取代的(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,硫原子取代基为独立地被取代(例如,被一个或多个卤素取代)或未被取代的C₁₋₆烷基或硫保护基。

[0094] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(也称为“硫醇保护基”)。硫保护基包括-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₂、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂和-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂,其中R^{aa}、R^{bb},和R^{cc}如本文所定义。硫保护基是本领域中熟知的并且包括在Protecting Groups

in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些保护基, 所述文献以引用的方式并入本文。在某些实施方案中, 硫保护基是乙酰胺基甲基、*t*-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基或三苯甲基。

[0095] -R的“分子量”(其中-R是任何单价部分)是通过从分子R-H的分子量中减去氢原子的原子量来计算。-L的“分子量”(其中-L是任何二价部分)是通过从分子H-L-H的分子量中减去两个氢原子的组合原子量来计算。

[0096] 在某些实施方案中, 取代基的分子量小于200、小于150、小于100、小于50或小于25g/mol。在某些实施方案中, 取代基由碳、氢、氟、氯、溴、碘、氧、硫、氮和/或硅原子组成。在某些实施方案中, 取代基由碳、氢、氟、氯、溴和/或碘原子组成。在某些实施方案中, 取代基由碳、氢和/或氟原子组成。在某些实施方案中, 取代基不包含一个或多个、两个或更多个或三个或更多个氢键供体。在某些实施方案中, 取代基不包含一个或多个、两个或更多个或三个或更多个氢键受体。

[0097] 将后缀“烯”附加到基团上表示该基团是多价(例如, 二价、三价、四价或五价)部分。在某些实施方案中, 将后缀“烯”附加到基团上表示该基团是二价部分。

[0098] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0099] 术语“硫醇”或“硫代”是指基团-SH。

[0100] 术语“胺”或“氨基”是指基团-NH-或-NH₂。

[0101] 术语“酰基”是指具有以下通式的基团: -C(=O)R^{X1}、-C(=O)OR^{X1}、-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}、-C(=O)SR^{X1}、-C(=O)N(R^{X1})₂、-C(=S)R^{X1}、-C(=S)N(R^{X1})₂、和-C(=S)S(R^{X1})、-C(=NR^{X1})R^{X1}、-C(=NR^{X1})OR^{X1}、-C(=NR^{X1})SR^{X1}和-C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂, 其中R^{X1}为氢; 卤素; 取代或未被取代的羟基; 取代或未被取代的硫醇; 取代或未被取代的氨基; 取代或未被取代的酰基; 环状或非环状的、取代或未被取代的、支链或非支链的脂族基团; 环状或非环状的、取代或未被取代的、支链或非支链的杂脂族基团; 环状或非环状的、取代或未被取代的、支链或非支链的烷基; 环状或非环状的、取代或未被取代的、支链或非支链的烯基; 取代或未被取代的炔基; 取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的杂芳基、脂族氧基、杂脂族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳氧基、杂芳氧基、脂族硫氧基、杂脂族硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、单或二脂族氨基、单或二杂脂族氨基、单或二烷基氨基、单或二杂烷基氨基、单或二芳基氨基或单或二杂芳基氨基; 或两个R^{X1}基团一起形成5至6元杂环。示例性酰基包括醛(-CHO)、羧酸(-CO₂H)、酮、酰基卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括但不限于本文所述的导致形成稳定部分的任何取代基(例如脂族、烷基、烯基、炔基、杂脂族、杂环、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代氧代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、硫醇、卤素、脂族氨基、杂脂族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂族氧基、杂脂族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳氧基、杂芳氧基、脂族硫氧基、杂脂族硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、酰氧基等, 它们各自可被或不被进一步取代)。

[0102] 术语“盐”是指由酸和碱的中和反应产生的离子化合物。盐是由一个或多个阳离子(带正电的离子)和一个或多个阴离子(负离子)构成, 使得该盐是电中性的(没有净电荷)。本公开的化合物的盐包括由无机和有机酸及碱所衍生的那些盐。酸加成盐的实例是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、

酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中已知的其他方法(诸如离子交换法)形成的盐。其他盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐以及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他盐包括使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的铵、季铵和胺阳离子。

[0103] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适合与人和低等动物的组织接触使用而无不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如,Berge等人在通过引用并入文中的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本公开的化合物的药学上可接受的盐包括由合适的无机和有机酸及碱所衍生的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中已知的其他方法(诸如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括,在适当时,使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0104] 术语“溶剂”是指溶解一种或多种溶质而产生溶液的物质。溶剂可以用作本文所述的任何反应或转化的介质。溶剂可以将一种或多种反应物或试剂溶解在反应混合物中。溶剂可以促进一种或多种试剂或反应物在反应混合物中的混合。相对于在不同溶剂中的反应,溶剂还可以用于提高或降低反应速率。溶剂可以是极性或非极性的,质子或非质子的。可用于本文所述的方法中的常用溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、苯、苄腈、1-丁醇、2-丁酮、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、二硫化碳四氯化碳、氯苯、1-氯丁烷、氯仿、环己烷、环戊烷、1,2-二氯苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷(DCM)、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮(DMPU)、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、乙醚、2-乙氧基乙醚、乙酸

乙酯、乙醇、乙二醇、二甲醚、庚烷、正己烷、己烷、六甲基磷酰胺 (HMPA)、2-甲氧基乙醇、2-甲氧基乙酸乙酯、甲醇、2-甲基丁烷、4-甲基-2-戊酮、2-甲基-1-丙醇、2-甲基-2-丙醇、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲亚砜 (DMSO)、硝基甲烷、1-辛醇、戊烷、3-戊酮、1-丙醇、2-丙醇、吡啶、四氯乙烯、四氢呋喃 (THF)、2-甲基四氢呋喃、甲苯、三氯苯、1,1,2-三氯三氟乙烷、2,2,4-三甲基戊烷、三甲胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、二异丙胺、水、邻二甲苯和对二甲苯。

[0105] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。该物理缔合可以包括氢键。常规的溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物,并且还包含化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子合并到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0106] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,化合物的水合物中包含的水分子的数目与水合物中的化合物分子的数目具有确定的比例。因此,化合物的水合物可以用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 表示,其中R是化合物,x是大于0的数。给定的化合物可以形成一种以上的水合物,包括,例如一水合物(x为1)、低级水合物(x为大于0且小于1的数,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$))和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0107] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂化物)的结晶形式。所有多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可能导致一种晶型占主导。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0108] 术语“共晶体”是指包含至少两种不同组分(例如,式(I)化合物和酸)的晶体结构,其中每个组分独立地为原子、离子或分子。在某些实施方案中,所有组分都不是溶剂。在某些实施方案中,至少一种组分是溶剂。式(I)化合物和酸的共晶体不同于由式(I)化合物和酸形成的盐。共晶体可用于改善式(I)化合物的性质(例如,溶解性、稳定性和易于配制)。

[0109] 此外,术语“共晶体”是指包含至少两种不同组分(例如,式(O)化合物和酸)的晶体结构,其中每个组分独立地为原子、离子或分子。在某些实施方案中,所有组分都不是溶剂。在某些实施方案中,至少一种组分是溶剂。式(O)或(O')化合物与酸的共晶体不同于由式(O)或(O')化合物与酸形成的盐。共晶体可用于改善式(O)或(O')化合物的性质(例如,溶解性、稳定性和易于配制)。

[0110] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一次形式迁移和化合价的至少一次变化(例如,单键至双键、三键至单键,或反之亦然)产生的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-至-烯醇、酰胺-至-酰亚胺、内酰胺-至-内酰亚胺、烯胺-至-亚胺、和烯胺-至-(不同的烯胺)互变异构化。

[0111] 还应理解,具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构

体”。在某些实施方案中,如果苯基包含两个各自与相邻碳键合的取代基,则该化合物可以被称为邻位异构体。在某些实施方案中,如果苯基包含两个各自键合到被一个环碳隔开的碳上的取代基,则该化合物可以被称为间位异构体。在某些实施方案中,如果苯基包含两个各自键合到被两个环碳隔开的碳上的取代基,则该化合物可以被称为对位异构体。

[0112] 彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,而彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,它键合到四个不同的基团上,则可能有一对对映异构体。对映异构体的特征在于其不对称中心的绝对构型,并通过由Cahn和Prelog的R-和S-测序规则来描述,或通过分子旋转偏振光平面并指定为右旋或左旋(即分别为(+)或(-)-异构体)的方式来描述。手性化合物可以单独的对映异构体或其混合物存在。含有等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0113] 如本文所用,术语“药剂”是指为了诊断、治疗、预防医学或兽医目的而施用给生物体的分子、分子组、复合物或物质。在某些实施方案中,药剂是药学上的药剂(例如,治疗剂、诊断剂或预防剂)。在某些实施方案中,本文公开的组合物包含一种或多种药剂,例如第一治疗剂(例如,至少一种(包括例如至少两种、至少三种))。在一些实施方案中,组合物还可包含本文所述的第二治疗剂、靶向部分、诊断部分。

[0114] 如本文所用,术语“治疗剂”包括能够在其所施用的生物系统中提供局部或全身性的生物学、生理学或治疗作用的药剂。例如,治疗剂可用于控制肿瘤生长、控制感染或炎症、用作止痛药、促进抗细胞附着并增强骨生长等作用。其他合适的治疗剂可包括抗病毒剂、激素、抗体或治疗性蛋白质。其他治疗剂包括前药,所述前药是在施用时不具有生物活性,但是在施用给受试者后通过代谢或某些其他机制转化为生物活性剂的的药剂。

[0115] 药剂(例如,治疗剂)可以包括多种不同的化合物,包括化学化合物和化学化合物的混合物(例如,小的有机或无机分子),诸如药物化合物(例如,联邦条例法典(CFR)中规定的由美国食品药品监督管理局批准用于人类或兽医使用的化合物);靶向剂;同位素标记的化合物;适用于生物加工的药剂;碳水化合物;糖精;单糖;寡糖;多糖;生物大分子(例如,肽、蛋白质以及肽类似物和衍生物);肽模拟物;抗体及其抗原结合片段;核酸(例如DNA或RNA);核苷酸;核苷;寡核苷酸;反义寡核苷酸;多核苷酸;核酸类似物和衍生物;核蛋白;黏蛋白;脂蛋白;合成多肽或蛋白质;与蛋白质连接的小分子;糖蛋白;类固醇;脂质;激素;维生素;疫苗;免疫剂;由诸如细菌、植物、真菌或动物细胞的生物材料制成的提取物;动物组织;天然存在的或合成的组合物;及其任何组合。

[0116] 在一些实施方案中,药剂呈前药形式。术语“前药”是指例如通过溶剂分解、还原、氧化或在生理条件下变得有活性以例如在体内提供药物活性化合物的化合物。前药可包括药物活性化合物的衍生物,例如,通过前药部分的酸或酸酐或混合酸酐部分与药物活性化合物的羟基部分的反应形成酯,或形成通过前药部分的酸或酸酐或混合酸酐部分与药物活性化合物的取代或未被取代的胺的反应制备的酰胺。衍生自酸性基团的简单脂族或芳族酯、酰胺和酸酐可包含前药。在一些实施方案中,本文所述的组合物掺入一种治疗剂或其前药。在一些实施方案中,本文所述的组合物掺入多于一种的治疗剂或前药。

[0117] 在一些实施方案中,药剂(例如,治疗剂)是小分子。如本文所用,术语“小分子”可以指“天然产物样”化合物。但是,术语“小分子”不限于“天然产物样”化合物。而是,小分子的典型特征在于它包含几个碳-碳键,并且分子量小于5000道尔顿(5kDa)、优选小于3kDa、

还更优选小于2kDa且最优选小于1kDa。在一些情况下,优选小分子的分子量等于或小于700道尔顿。

[0118] 组合物中的示例性药剂(例如治疗剂)包括但不限于见于以下文献中的那些药剂:Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,T.R.Harrison等人编著.McGraw-Hill N.Y.,NY;Physicians' Desk Reference,第50版,1997,Oradell New Jersey,Medical Economics Co.;Pharmacological Basis of Therapeutics,第8版,Goodman and Gilman,1990;美国药典,The National Formulary,USP XII NF XVII,1990;最新版本的Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics;和最新版本的默克索引,其全部内容通过引用方式并入本文。

[0119] 在一些实施方案中,组合物中的示例性治疗剂包括但不限于美国专利号9,381,253的第段中列出的一种或多种治疗剂,该专利通过引入并入文中。

[0120] 在其他实施方案中,组合物中的示例性治疗剂包括但不限于WO 2013/169739中列出的一种或多种治疗剂,包括例如在第40-49,283,286-295段中公开的抗高血压药和/或胶原修饰剂("AHCM");例如在通过引用并入文中的WO 2013/169739的第113-121段中公开的微环境调节剂。在一些实施方案中,包含AHCM和/或微环境调节剂的组合物在受试者中引起以下一种或多种:降低固体应激(例如,肿瘤中生长诱导的固体应激);减少肿瘤纤维化;降低间质性高血压或间质性流体压力(IFP);增加间质肿瘤转运;增加肿瘤或血管灌注;增加血管直径和/或扩大压缩或塌陷的血管;减少或消耗以下一种或多种:癌细胞或基质细胞(例如肿瘤相关成纤维细胞或免疫细胞);降低细胞外基质组分(诸如纤维(例如胶原、原胶原)和/或多糖(例如糖胺聚糖诸如玻尿酸或透明质酸))的水平或产生;降低胶原或前胶原的水平或产生;降低透明质酸的水平或产生;增加肿瘤氧合;减少肿瘤缺氧;减少肿瘤酸中毒;使免疫细胞浸润;降低免疫抑制;增加抗肿瘤免疫力;减少癌症干细胞(在本文中也称为肿瘤起始细胞)的产生;或增强疗法的功效(例如,渗透或扩散),例如在肿瘤或肿瘤脉管系统中的癌症疗法(例如,放射、光动力疗法、化学疗法和免疫疗法)。

[0121] 药剂,例如治疗剂,包括本文所公开的类别和特定实例。并不旨在通过特定实例来限制类别。本领域普通技术人员还将认识到属于该类别并且根据本公开适用的许多其他化合物。

[0122] 治疗剂的实例包括但不限于抗微生物剂、止痛剂、抗炎剂、抗刺激剂、凝血调节剂、利尿剂、拟交感神经剂、厌食药、抗酸剂和其他胃肠道药;抗寄生虫药、抗抑郁药、抗高血压药、抗胆碱能药、兴奋剂、抗激素药、中枢和呼吸兴奋药、药物拮抗剂、脂质调节剂、尿酸排泄剂、强心苷、电解质、麦角及其衍生物、祛痰药、催眠药和镇静药、抗糖尿病药、多巴胺能药、止吐药、肌肉松弛药、拟交感神经药、抗惊厥药、抗组胺药、 β -阻断剂、泻药、抗心律失常药、造影剂、放射性药物、抗过敏药、镇定剂、血管舒张药、抗病毒药和抗肿瘤药或细胞生长抑制剂或具有抗癌作用的其他药剂、或其组合。其他合适的治疗剂包括避孕药和维生素以及微量营养素和大量营养素。其他实例包括抗感染剂,诸如抗生素和抗病毒剂;镇痛药和止痛药组合;厌食症;抗过敏药;抗关节炎药;抗哮喘药;抗惊厥药;抗抑郁药;抗利尿剂;止泻药;抗组胺药;抗炎药;抗偏头痛制剂;抗恶心药;抗肿瘤药;抗帕金森病药物;止痒药;抗精神病药;解热药、解痉药;抗胆碱能药;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管制剂,包括钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂,诸如吲哚洛尔和抗心律失常药;抗高血压药;利尿剂;血管扩张剂,包

括一般的冠状动脉、外周和脑；中枢神经系统兴奋剂；咳嗽和感冒药，包括减充血药；雌二醇等激素和包括皮质类固醇的其他类固醇；催眠药；免疫抑制剂；肌肉松弛剂；副交感神经药；精神兴奋剂；镇静剂；和镇定剂；以及天然衍生或基因工程化的蛋白质、多糖、糖蛋白或脂蛋白。

[0123] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0124] 预期施用的“受试者”是指人（即，任何年龄段的男性或女性，例如，儿科受试者（例如，婴儿、儿童或青少年）或成人受试者（例如，年轻人、中年人或老年人））或非人动物。在某些实施方案中，非人动物是哺乳动物（例如灵长类动物（例如食蟹猴或恒河猴）、商业相关的哺乳动物（例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗）或鸟。非人动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人动物可以是转基因动物或基因工程化动物。

[0125] 术语“施用(administer)”、“施用(administering)”或“施用(administration)”是指将本文所述的化合物或其组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其它方式引入受试者体内或受试者上。

[0126] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”“治疗(treating)”是指逆转、减轻、延缓发作或抑制文中所述疾病的进展。在一些实施方案中，可以在疾病的一种或多种体征或症状已经发展或已经观察到之后施用治疗。在其他实施方案中，可以在没有疾病的体征或症状的情况下施用治疗。例如，可以在症状发作之前对易感受试者施用治疗（例如，根据症状的病史）。症状缓解后，也可以继续治疗，例如延迟和/或预防疾病或障碍的复发。

[0127] 术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指对现在没有和过去没有疾病但有发展成疾病的风险或过去患有疾病，现在没有疾病但有疾病消退风险的受试者的预防性治疗。在某些实施方案中，与受试者群体的平均健康成员相比，受试者患疾病的风险更高或疾病消退的风险更高。

[0128] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0129] “增生性疾病”是指由于细胞增殖所致的异常生长或蔓延而引起的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; 剑桥大学出版社:英国剑桥,1990)。增生性疾病可能与以下有关:1) 正常静止细胞的病理性增殖;细胞从其正常位置的病理性迁移(例如肿瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶的病理性表达,诸如基质金属蛋白酶(例如胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶);或4) 增生性视网膜病和肿瘤转移中的病理性血管生成。示例性的增生性疾病包括癌症(即“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、与血管生成有关的疾病、炎性疾病和自身免疫性疾病。

[0130] 术语“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换使用,并且是指异常的组织块,其中该块的生长超过并且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”,这取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部浸润和转移。“良性赘生物”通常分化良好,其特征是比恶性赘生物的生长缓慢,并且仍然局限于起源部位。另外,良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移到远处部位的能力。示例性的良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年血管瘤、脂溢性角化病、痣和皮脂腺增生。在一些情况下,某些“良性”肿瘤以后可能会引起恶性赘生物,这可能是由于肿瘤赘生物细胞亚群中的其他遗传变化所致,且这些肿瘤被称为“恶性前赘生物”。示例性的恶性前赘生物是畸胎瘤。相比之下,“恶性赘生物”通常分化较差(发育不良),并且具有特征性的快速生长,伴有周围组织的进行性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘生物通常具有转移至远处部位的能力。术语

“转移(metastasis)”、“转移的”或“转移(metastasize)”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤向另一器官或组织的扩散或迁移,并且通常可通过存在原发性或原始肿瘤的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”而不是继发性(转移)肿瘤所在的器官或组织的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”来鉴定。例如,已经迁移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌,并且包括骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0131] 术语“癌症”是指以异常细胞的发育为特征的一类疾病,所述异常细胞的增殖不受控制并且具有浸润和破坏正常人体组织的能力。参见例如Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990。示例性癌症包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆道癌(例如胆管癌);膀胱癌;乳腺癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌瘤;子宫颈癌(例如子宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血肉瘤);子宫内膜癌(例如子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如食道腺癌、巴雷特氏腺癌);尤因氏肉瘤;眼癌(例如眼内黑色素瘤、成视网膜细胞瘤);家族性嗜酸性粒细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血系统癌症(例如白血病,诸如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如B细胞ALL、T细胞ALL)、急性粒细胞性白血病(AML)(例如B细胞AML、T细胞AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,诸如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即Waldenström巨球蛋白血症)、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T细胞NHL,诸如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样肉芽肿、Sezary综合征)、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);如上所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合物;和多发性骨髓瘤(MM)、重链疾病(例如 α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤又称威尔姆氏瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝癌);肺癌(例如,支气管癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如全身性肥大细胞增多症);肌肉癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性疾病(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、病因不明的髓质化生(AMM)又称骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES));成神经细胞瘤;神经纤维瘤(例如1型或2型神经

纤维瘤(NF)、神经鞘瘤);神经内分泌癌(例如胃肠道胰腺神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(例如胰腺腺癌、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如,佩吉特阴茎和阴囊疾病);松果体瘤;原始神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如鳞状细胞癌(SCC)、角膜棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如阑尾癌);软组织肉瘤(例如恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如甲状腺乳头状癌、甲状腺乳头状癌(PTC)、甲状腺髓样癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如,佩吉特氏外阴病)。

[0132] 癌细胞表现出类似于胚胎干细胞的特性。如本文所用,癌症干细胞(CSC)是具有一种或多种胚胎特征的胚胎样癌细胞。CSC由于能够转移并在人体的其他部位形成肿瘤而通常被认为是问题的癌细胞。如本文所用,“胚胎特征”是指基因和/或miRNA表达和/或与胚胎细胞相似的生物学特性。具有胚胎特性的未分化癌细胞具有转移能力,对化学疗法和放射疗法具有抗性,并且具有在大部分肿瘤在手术和/或其他癌症治疗后被切除或缩小后再生长的能力。

[0133] 在一些实施方案中,癌症干细胞的特征在于与胚胎状态相关的基因和/或miRNA的表达。在一些实施方案中,癌症干细胞表达与胚胎状态相关的一种或多种(例如1、2、3、4、5、6或更多种)基因或miRNA。

[0134] 在一些实施方案中,癌症干细胞的特征在于一种或多种胚胎特征。胚胎特征的实例包括但不限于细胞自我更新特性、过度增殖活性、多能性、多潜能性、胚胎标记物的表达、分化标记物的缺乏、对化学疗法的抗性、运动性以及产生不同细胞谱系的能力。

[0135] 如本文所用,术语“再生医学”或“再生疗法”是指促进细胞、组织和/或器官的再生能力。再生医学包括细胞和/或组织工程化以替换、工程化或再生细胞、组织和/或器官;和/或恢复或改善功能障碍或受损的细胞、组织和/或器官的一种或多种生物学功能;以及组织工程化和器官再生。如本文所用,“再生能力”是指细胞诸如干细胞转化为分裂的祖细胞和分化的组织特异性细胞。再生能力可以另外或替代地指示细胞、组织和/或器官复制、增殖、恢复功能和/或再生的能力。

[0136] 本文所述的组合物的“有效量”是指足以引起所需生物学反应的量。本文所述的组合物的有效量可以根据诸如所需的生物学终点、组合物的药代动力学、所治疗的病症、施用方式以及受试者的年龄和健康状况等因素而变化。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。在某些实施方案中,有效量是单剂量中本文所述的组合物或药物组合物的量。在某些实施方案中,有效量是多剂量中本文所述的组合物或药物组合物的组合量。

[0137] 本文所述的组合物的“治疗有效量”是足以在病症的治疗中提供治疗益处或足以延迟或最小化与病症有关的一种或多种症状的量。组合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合的治疗剂的量,其在病症的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体疗法;减少或避免病症的症状、体征或原因;和/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0138] 本文所述的化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与病症相关的一种或多种症状或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其它药剂组合的治疗剂的量，其在预防病症中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0139] 术语“基因”是指提供可用于产生基因产物的模板的核酸片段。在某些实施方案中，核酸片段包括在编码序列之前和之后的调控序列。“天然基因”是指在自然界中发现的具有其自身调控序列的基因。“嵌合基因”或“嵌合构建体”是指包含自然界中未发现的调控和编码序列的任何基因或构建体，而非天然基因。因此，嵌合基因或嵌合构建体可包含衍生自不同来源的调控序列和编码序列，或衍生自相同来源但以不同于自然界的方式排列的调控序列和编码序列。“内源基因”是指在生物体基因组中其天然位置处的天然基因。“外源”基因是指通常不在宿主生物体中发现，而是通过基因转移引入宿主生物体中的基因。外源基因可以包括插入非天然生物体中的天然基因或嵌合基因。“转基因”是通过转化程序引入基因组的基因。

[0140] 术语“核酸”或“核酸序列”、“核酸分子”、“核酸片段”或“多核苷酸”可互换使用。多核苷酸分子是由共价键合在链中的核苷酸单体构成的生物聚合物。DNA(脱氧核糖核酸)和RNA(核糖核酸)是具有不同生物学功能的多核苷酸实例。DNA由两条多核苷酸链组成，每条链呈螺旋状。在自然界中，RNA通常以自身折叠的单链形式出现。RNA的示例性类型包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)、短发夹(shRNA)、微RNA(miRNA)、信使RNA(mRNA)、反义RNA、转移RNA(tRNA)、小核RNA(snRNA)和核糖体RNA(rRNA)。

[0141] 本公开不旨在以任何方式受到上述示例性取代基列表的限制。另外的术语可以在本公开的其他部分中定义。

具体实施方式

[0142] 在更详细地描述所公开的系统、化合物、组合物、方法、用途和试剂盒之前，应理解本文所述的方面不限于特定的实施方案、方法、设备或构造，因此当然可以变化。还应理解，本文所用的术语仅出于描述特定方面的目的，并且除非本文中特别定义，否则不旨在进行限制。

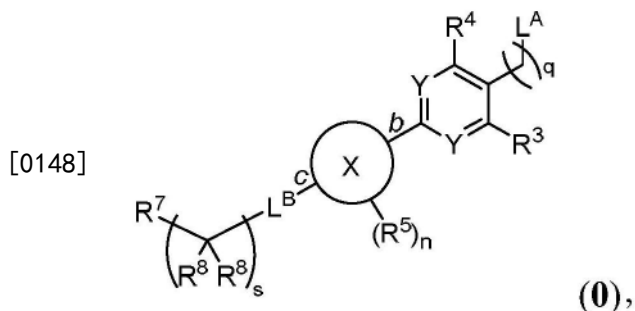
[0143] 本公开的化合物及其组合物和试剂盒可用于癌症治疗和增生性疾病的治疗。所述化合物可以分化胚胎样癌症干细胞、破坏其增殖和/或抑制其形成新肿瘤的能力。包括胚胎基因表达模式的胚胎样特性在多种不同类型的癌症中被重新激活。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌、胃癌、胃肠道间质瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌或淋巴瘤。例如，已经在来自实体瘤的癌症干细胞中发现了胚胎样特性，所述实体瘤是例如结肠直肠癌、胃癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌。¹⁰在来自造血系统癌症诸如白血病和淋巴瘤的癌症干细胞中也发现了胚胎样特性。¹⁴

[0144] 化合物

[0145] 在某些方面，本公开提供了式(0)和(0')的化合物。

[0146] 本公开描述了本文所述的式(I)化合物。

[0147] 在某些实施方案中，化合物是式(0)化合物：



[0149] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0150] L^A 为 $-N(R^2)$ (L^1R^1) 或 $-C(=O)NR^1R^2$;

[0151] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[0152] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0153] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基,其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0154] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0155] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0156] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[0157] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

[0158] q 为0或1;

[0159] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[0160] R^4 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0161] \textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或;

[0162] 当 \textcircled{X} 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时,键 b 和键 c 彼此呈间位或对位;

[0163] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0164] 在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[0165] L^B 为 $-N(R^6)L^2-$ 或 $-L^2N(R^6)-$;

[0166] L^2 为 $-C(=O)-$ 、 $\begin{matrix} NR^6 \\ || \\ -S- \\ || \\ O \end{matrix}$ 或 $-S(=O)_2-$;

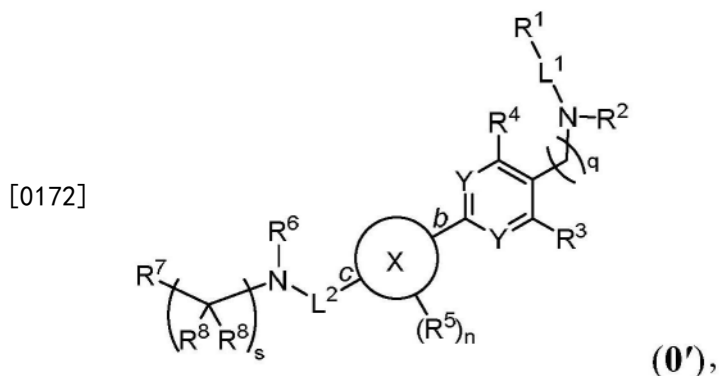
[0167] 每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0168] s 是0或1;

[0169] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

[0170] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[0171] 在某些实施方案中,式(0')化合物具有下式:



[0173] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0174] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[0175] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0176] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基,其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0177] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0178] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;



[0179] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;


[0180] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

[0181] q 为0或1;

[0182] Y的每个实例独立地为N或CR⁴;

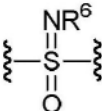
[0183] R⁴的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN;

[0184]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或 .

[0185] 当  为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时, 键b和键c彼此呈间位或对位;

[0186] R⁵的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN;

[0187] 在化合价允许的情况下, n为0、1、2、3或4, 其中当n为1、2、3或4时, 没有R⁵与氮原子连接的情况;

[0188] L²为-C(=O)-、 或-S(=O)₂-;

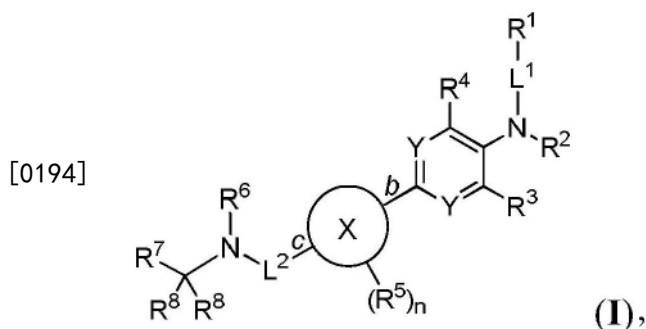
[0189] 每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0190] s是0或1;

[0191] R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基; 并且

[0192] R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[0193] 在某些实施方案中, 化合物是式(I)化合物:



[0195] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[0196] L¹是单键或-C(=O)-;

[0197] 当L¹为单键时, R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0198] 当L¹是-C(=O)-时, R¹是包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的C₁₋₆烷基; 取代

或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基；取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基；取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基；取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基；或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0199] R²是氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基；


[0200] R³是卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂、或-CN；


[0201] R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；

[0202] 或R²和R³与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基；

[0203] Y的每个实例独立地为N或CR⁴；

[0204] R⁴的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0205]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、-

C≡C-或.

[0206] 键b和键c彼此呈间位或对位；

[0207] R⁵的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0208] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有R⁵与氮原子连接的情况；

[0209] L²为-C(=O)-或-S(=O)₂-；

[0210] R⁶是氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[0211] R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0212] R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[0213] 在某些实施方案中：

[0214] L¹是单键或-C(=O)-；


[0215] 当L¹为单键时，R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

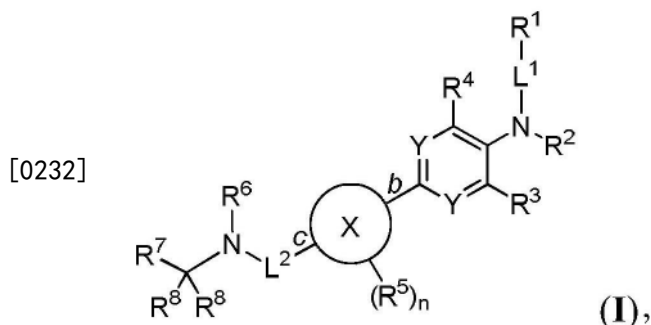
[0216] 当L¹是-C(=O)-时，R¹是包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的C₁₋₆烷基；取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基；取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基；取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基；取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基；或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0217] R²是氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基；

[0218] R³是卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂、或-CN；

[0219] R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；

- [0220] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基；
- [0221] Y的每个实例独立地为N或 CR^4 ；
- [0222] R^4 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；
- [0223]  为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基；
- [0224] 键b和键c彼此呈间位或对位；
- [0225] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；
- [0226] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有 R^5 与氮原子连接的情况；
- [0227] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；
- [0228] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；
- [0229] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且
- [0230] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。
- [0231] 在某些实施方案中，化合物是式(I)化合物：



- [0233] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药，其中：
- [0234] L^1 是单键或 $-C(=O)-$ ；
- [0235] 当 L^1 为单键时， R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；
- [0236] 当 L^1 是 $-C(=O)-$ 时， R^1 是包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基；取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基；取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基；或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；
- [0237] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基；
- [0238] R^3 是卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、或 $-CN$ ；
- [0239] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护

基或与氮原子连接时的氮保护基；

[0240] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基；

[0241] Y的每个实例独立地为N或 CR^4 ；

[0242] R^4 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN；

[0243]  是苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡嗪基；

[0244] 键b和键c彼此呈间位或对位；

[0245] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN；

[0246] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有 R^5 与氮原子连接的情况；

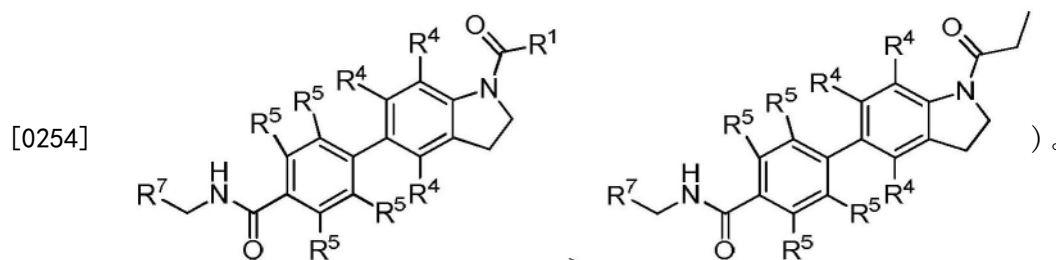
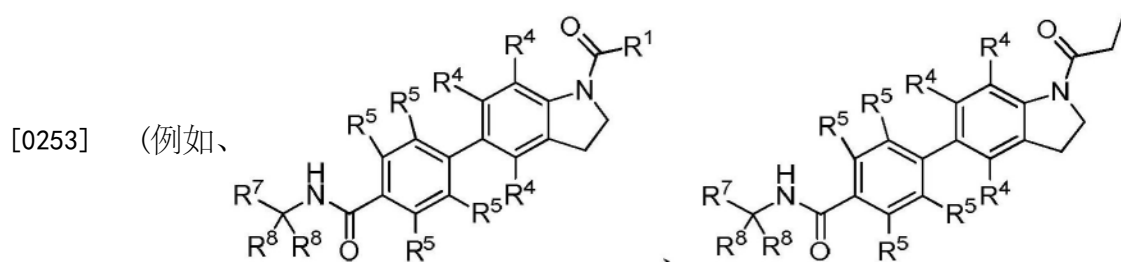
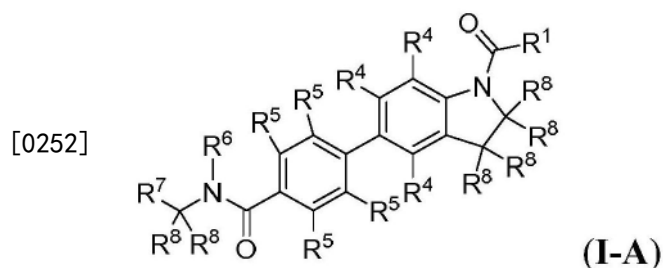
[0247] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0248] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

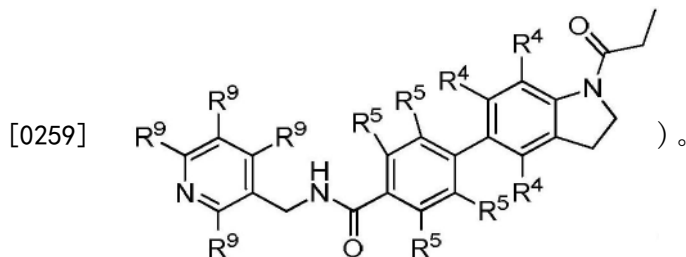
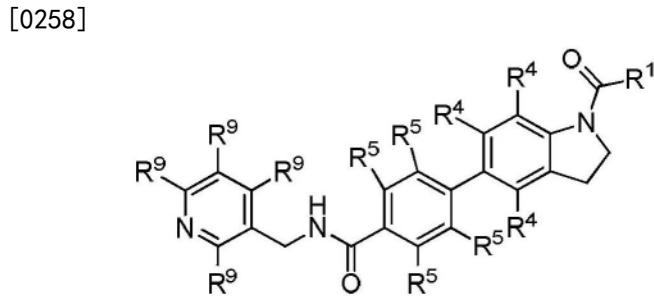
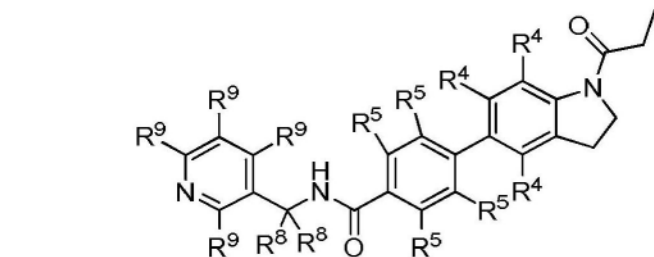
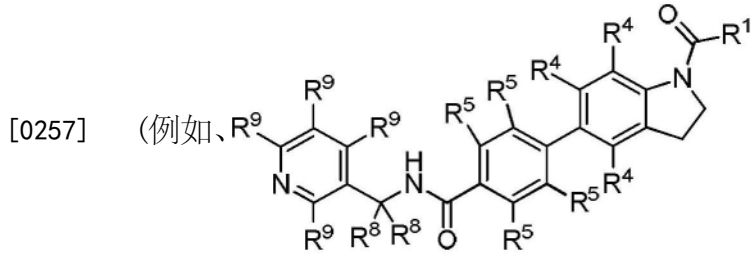
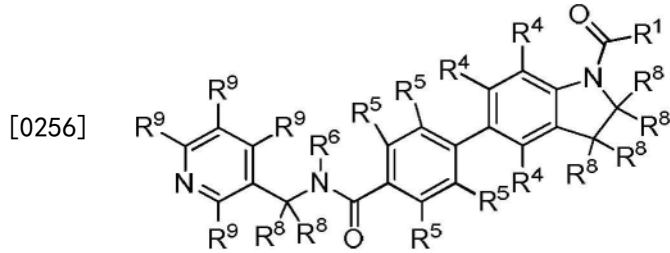
[0249] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0250] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN。

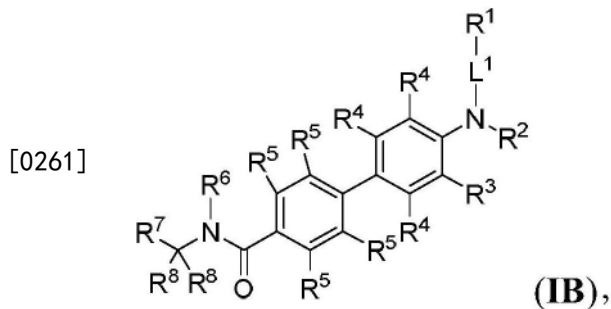
[0251] 在某些实施方案中，式(I)是式(I-A)：



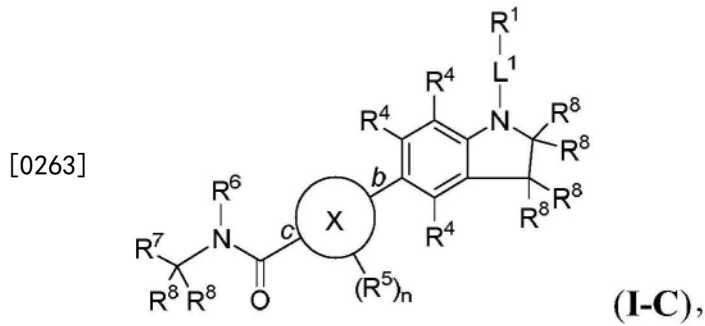
[0255] 在某些实施方案中，式(I)为下式：



[0261] 其中R⁷是取代或未被取代的3-吡啶基。




[0262] 在某些实施方案中,式(I)是式(I-C):



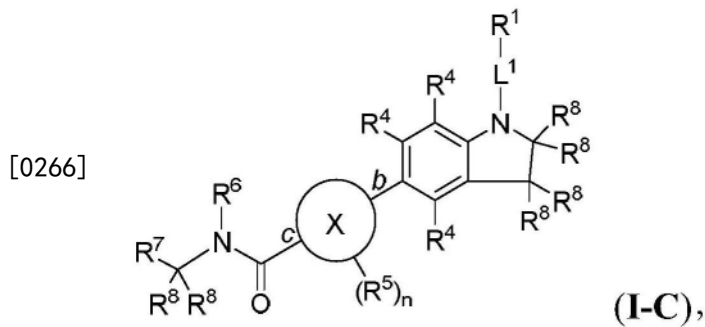
[0264] 其中 $\textcircled{\text{X}}$ 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在某些实施方案中,式(I)为式

(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$ 是咪唑基或噁唑基。在某些实施方案中,式(I)为式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$ 是

氮杂环丁烷基。在某些实施方案中,式(I)为式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$ 为 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 。在某些实施方

案中,式(I)为式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$ 为 .

[0265] 在某些实施方案中,式(I)化合物具有式(I-C):



[0267] 其中 $\textcircled{\text{X}}$ 是噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在某些实施方案中,

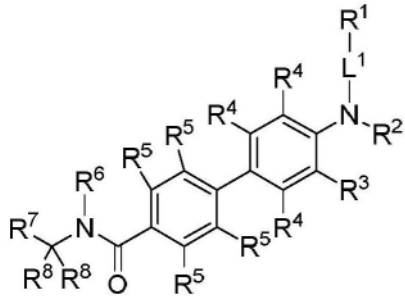
式(I)为式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$ 是噻唑基。在某些实施方案中,式(I)为式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$

为哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。在某些实施方案中,式(I)是式(I-C),其中 $\textcircled{\text{X}}$

是哌嗪基。

[0268] 在某些实施方案中,式(I)是式(I-D):

[0269]



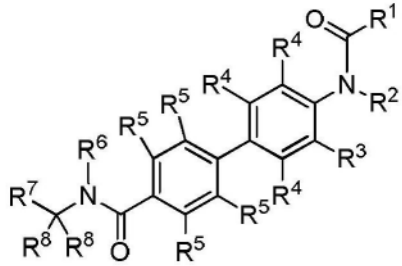
(I-D),

其中R⁷是取代或未被取代的3至7元单环杂环

基或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基。

[0270] 在某些实施方案中,式(I)为下式:

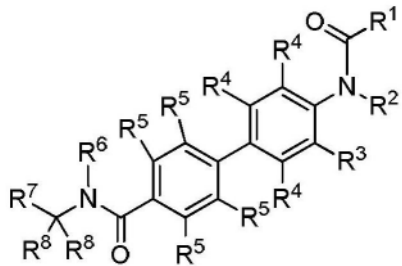
[0271]

其中R⁷是取代或未被取代的5或6元单环杂芳基(例

如,取代或未被取代的3-吡啶基)。

[0272] 在某些实施方案中,式(I)为下式:

[0273]

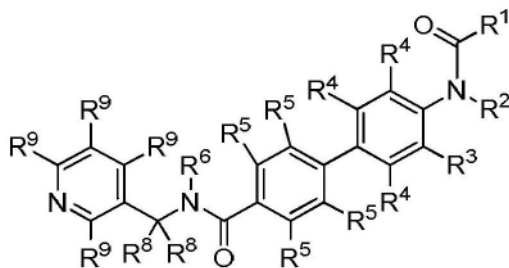


其中:

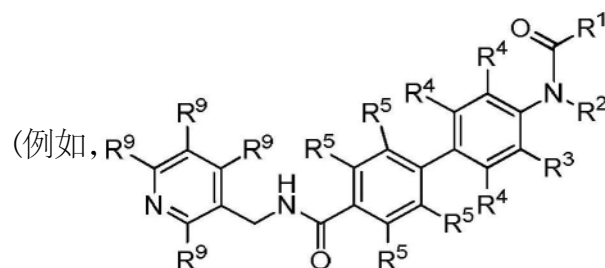
[0274] R¹是取代或未被取代的C₁₋₆烷基(例如,未被取代的C₁₋₆烷基);[0275] R²是取代或未被取代的C₁₋₆烷基(例如,未被取代的C₁₋₃烷基);并且[0276] R⁷是取代或未被取代的吡啶基(例如,取代或未被取代的3-吡啶基)。

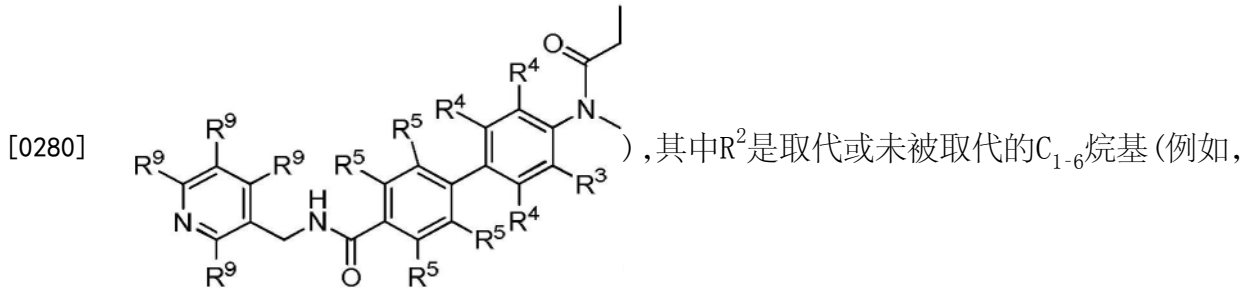
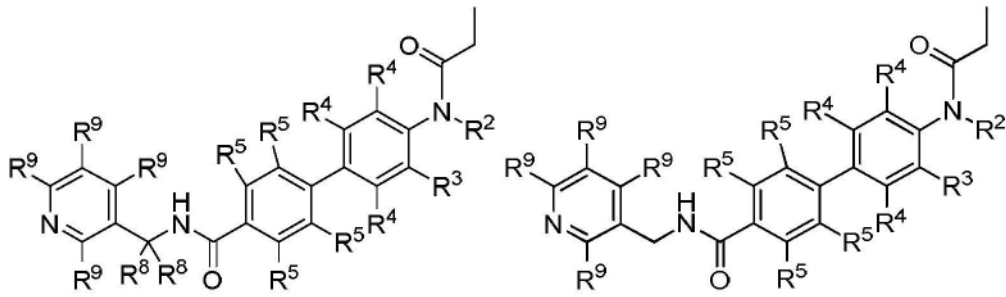
[0277] 在某些实施方案中,式(I)为下式:

[0278]

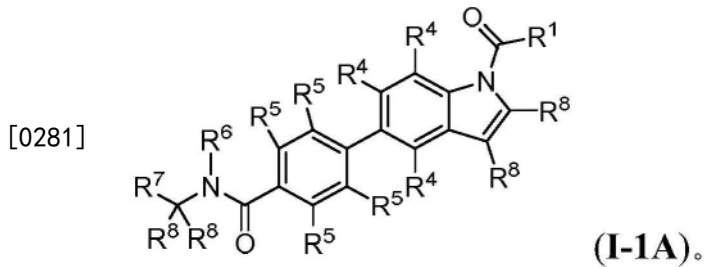


[0279]

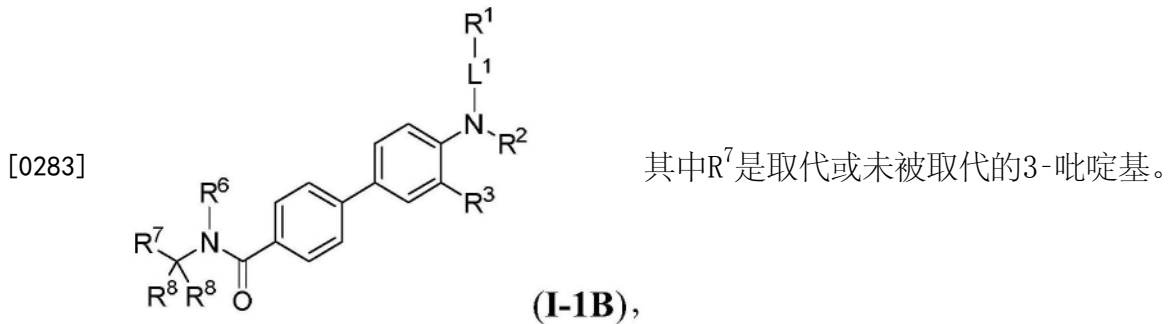




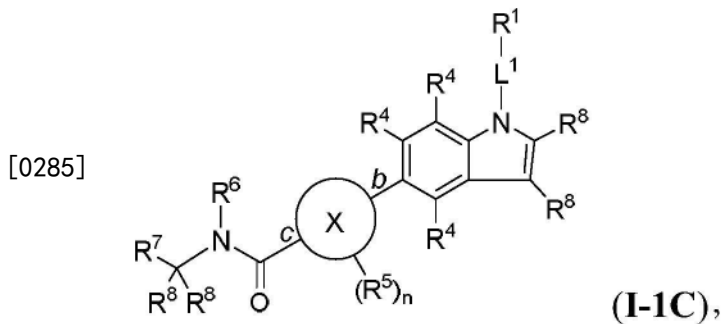
在某些实施方案中,式(I)是式(I-1A):



[0282] 在某些实施方案中,式(I)为式(I-1B):



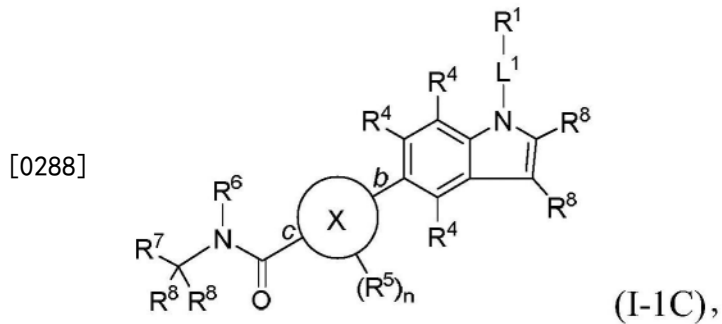
[0284] 在某些实施方案中,式(I)为式(I-1C):



[0286] 其中 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在某些实施方案中,式(I)为式

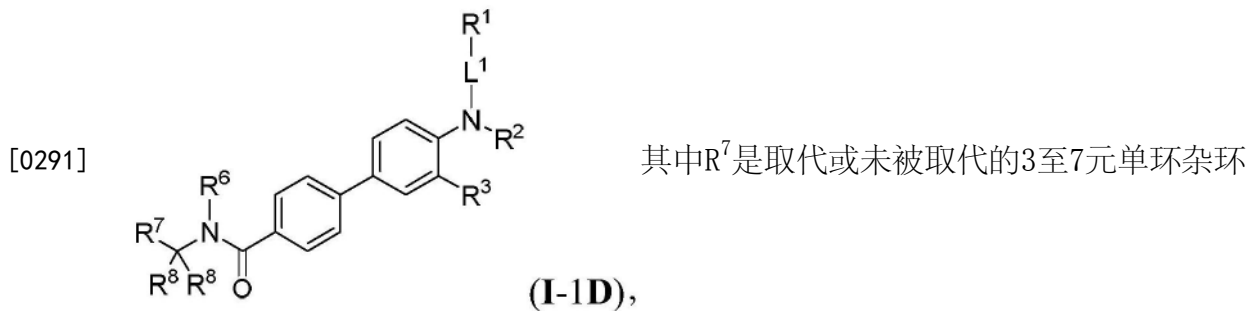
(I-1C), 其中 $\textcircled{\text{X}}$ 为咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 \square 。

[0287] 在某些实施方案中, 式 (I) 为式 (I-1C) :



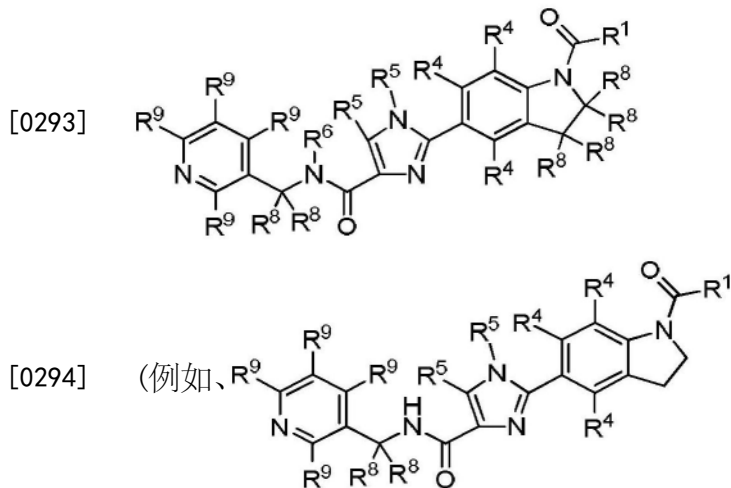
[0289] 其中 $\textcircled{\text{X}}$ 是噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或硫代吗啉基。

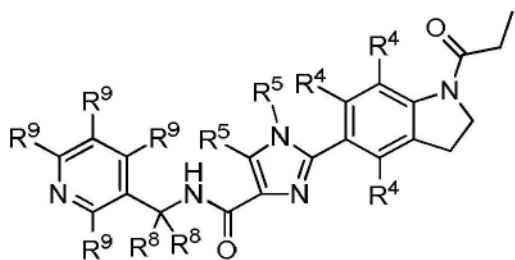
[0290] 在某些实施方案中, 式 (I) 是式 (I-1D) :



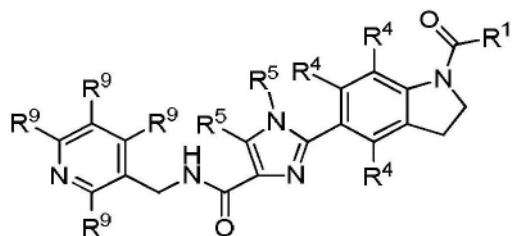
基或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基。

[0292] 在某些实施方案中, 式 (I) 为下式:

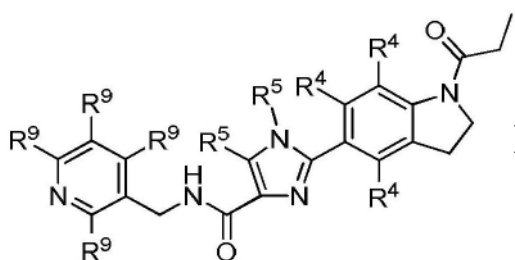




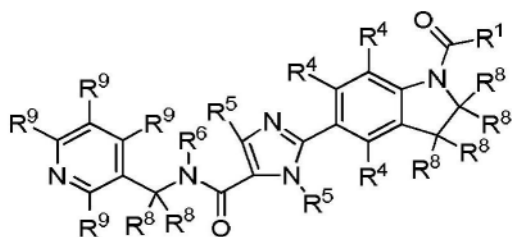
[0295]



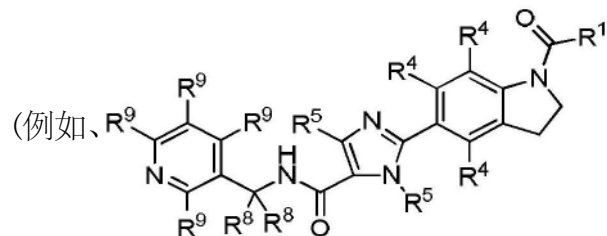
[0296]



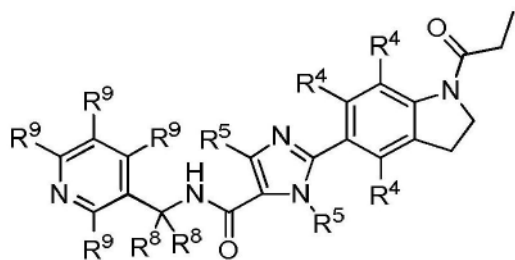
[0297]



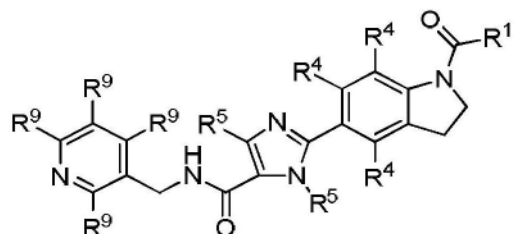
[0298]



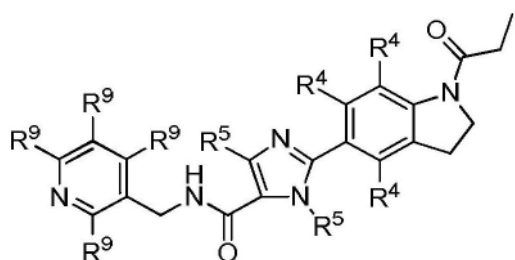
)。在某些实施方案中,式(I)为下式:



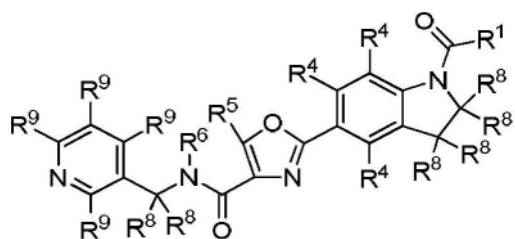
[0299]



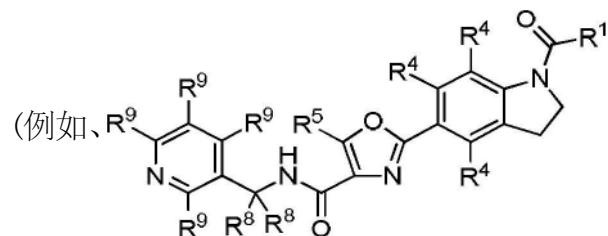
[0300]



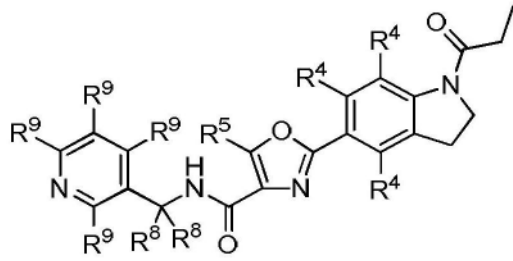
[0301]



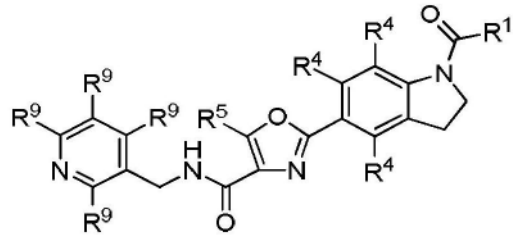
[0302]



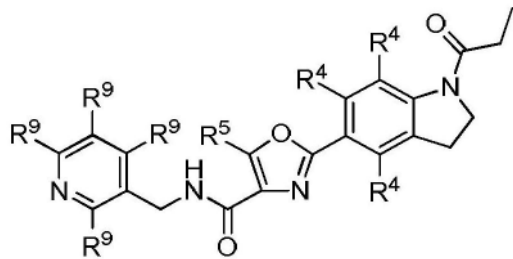
)。在某些实施方案中,式(I)为下式:



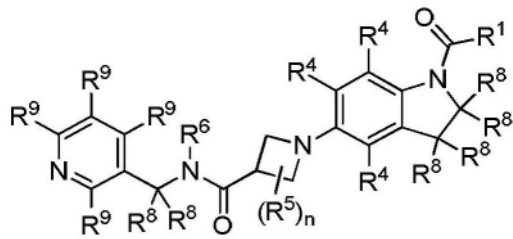
[0303]



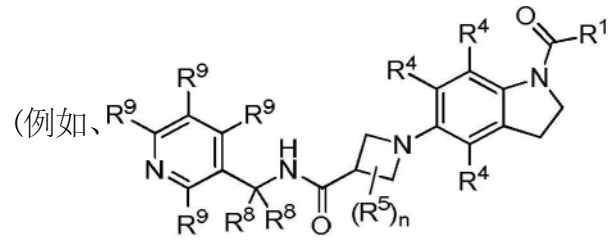
[0304]



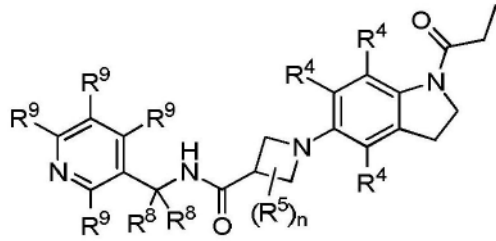
[0305]



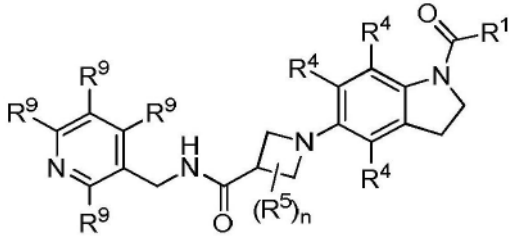
[0306]



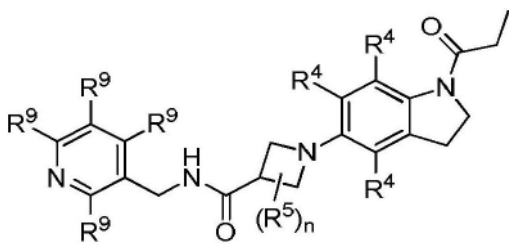
)。在某些实施方案中,式(I)为下式:



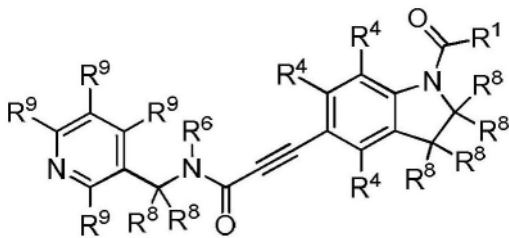
[0307]



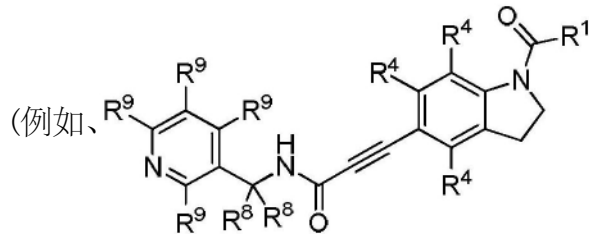
[0308]



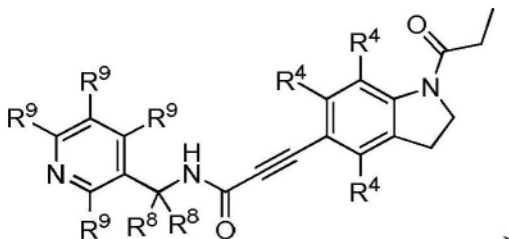
[0309]



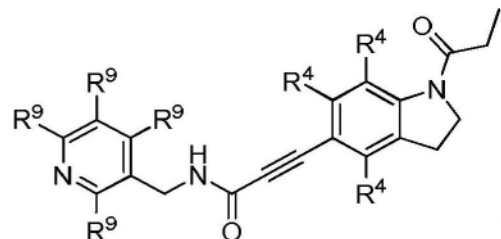
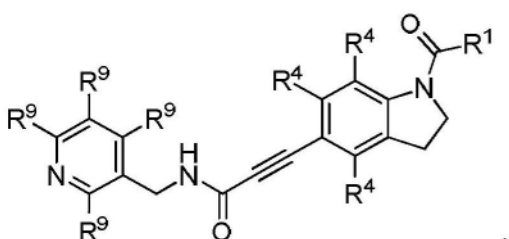
[0310]



[0311]



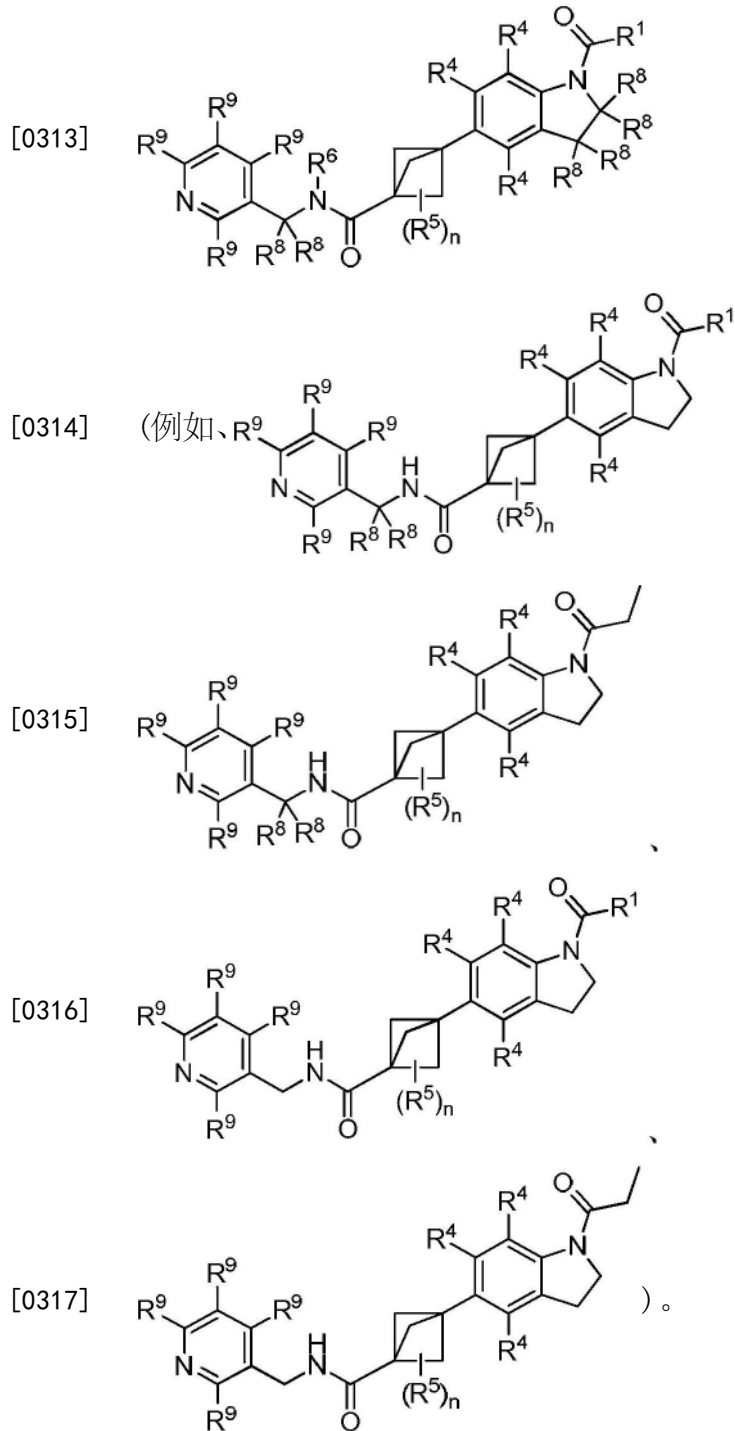
[0312]



)。在某些实施方案中,式(I)为下式:

)。在

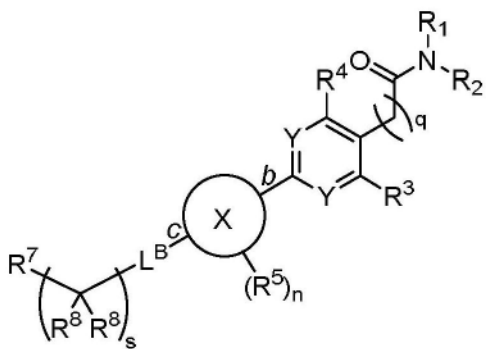
某些实施方案中,式(I)为下式:



[0318] 在某些实施方案中,q为0或1。在一些实施方案中,q为1。在某些实施方案中,q为0。

[0319] 在某些实施方案中, L^A 为 $-C(=O)NR^1R^2$ 。在某些实施方案中,式(0)化合物具有下

式:

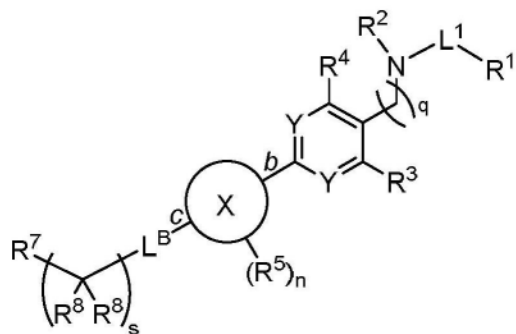


在某些实施方案中,q为0或1。在一些实施方案中,q

为1。在某些实施方案中,q为0。

[0320] 在一些实施方案中,L^A为-N(R²)(L¹R¹)。在某些实施方案中,式(0)化合物具有下

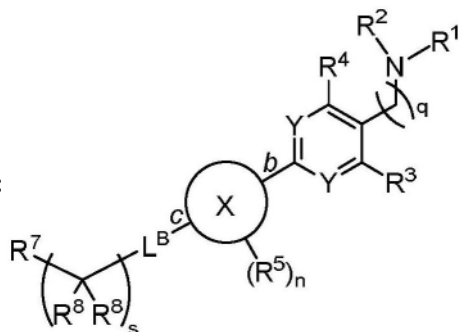
式:



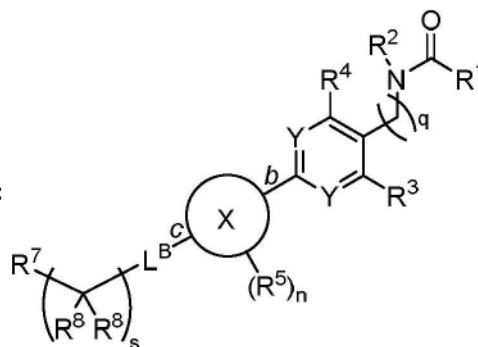
在某些实施方案中,q为0或1。在一些实施方案

中,q为1。在某些实施方案中,q为0。在某些实施方案中,L¹是单键。在一些实施方案中,式

(0)化合物具有下式:

在某些实施方案中,L¹为-C(=O)-。

在某些实施方案中,式(0)化合物具有下式:

[0321] 在某些实施方案中,L¹是单键。在某些实施方案中,L¹为-C(=O)-。[0322] 在某些实施方案中,L¹为单键,并且R¹是取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取

代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₁烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₂烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₃烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₄烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₅烷基。在某些实施方案中,R¹为未被取代的C₆烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₁烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₂烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₃烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₄烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₅烷基。在某些实施方案中,R¹为取代的C₆烷基。在某些实施方案中,R¹为氟化的C₁₋₆烷基(例如,-CF₃)。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的C₂₋₆烯基。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的C₂₋₆炔基。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基。在某些实施方案中,R¹为取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基。

[0323] 在某些实施方案中,L¹为-C(=O)-;且R¹为包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的C₁₋₆烷基;取代或未被取代的C₂₋₆烯基;取代或未被取代的C₂₋₆炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基。在某些实施方案中,R¹为包含至少一个杂原子的取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R¹为包含至少一个双键的取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R¹为包含至少一个三键的取代的C₁₋₆烷基。

[0324] 在某些实施方案中,R²为氢。在某些实施方案中,R²不是氢。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R²为未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R²为Me。在某些实施方案中,R²为Et、Pr或Bu。在某些实施方案中,R²为氟化的C₁₋₆烷基(例如,氟化甲基,诸如-CF₃)。在某些实施方案中,R²为氮保护基。

[0325] 在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的3至7元单环碳环基。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的3至5元单环碳环基。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的3至7元单环杂环基。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的3至5元单环杂环基。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的苯基。在某些实施方案中,R²为取代或未被取代的5至6元单环杂芳基。

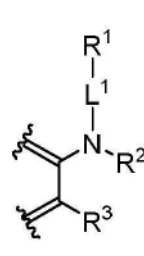
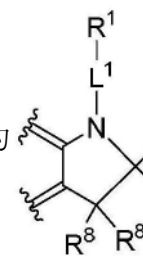
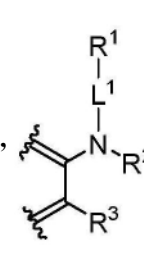
[0326] 在一些实施方案中,R³为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。在一些实施方案中,R³为氢。

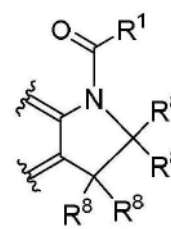
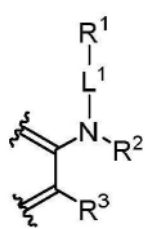
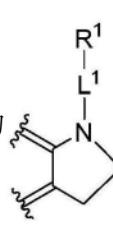
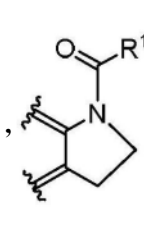
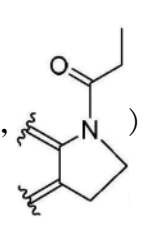
[0327] 在某些实施方案中,R³为卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。在某些实施方案中,R³为卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基或-OR^a。在某些实施方案中,R³为-N(R^a)₂或-CN。在某些实施方案中,R³为卤素。在某些实施方案中,R³为F。在某些实施方案中,R³为Cl。在某些实施方案中,R³为取代或未被取代的C₁₋₆烷基(例如,未被取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中,R³为Me。在某些实施方案中,R³为Et、Pr或Bu。在某些实施方案中,R³为氟化的C₁₋₆烷基(例如,氟化的甲基,例如,-CF₃)。在某些实施方案中,R³为-OR^a。在某些实施方案中,R³为-OH。在某些实施方案中,R³为-O(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)(例如,-OMe)。在某些实施方案中,R³为-N(R^a)₂。在某些实施方案中,R³为-NH₂。在某些实施方案中,R³为-NHR^a(例如,-NH(取代或未被取代的C₁₋₆烷基),例如,-NHMe)。在某些实施方案中,R³为-N(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)₂,例如,-N(Me)₂。在某些实施方案中,R³为-CN。

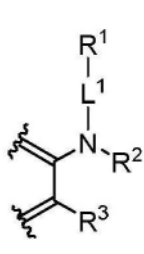
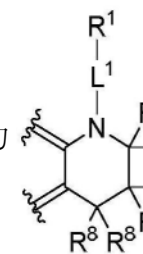
[0328] 在某些实施方案中,R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、当连

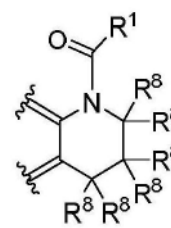
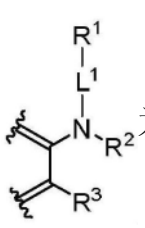
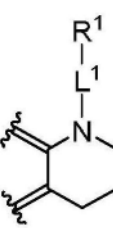
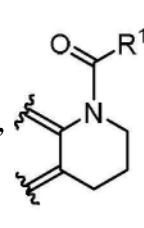
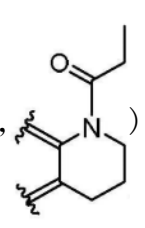
接至氧原子时的氧保护基或当连接至氮原子时的氮保护基。在某些实施方案中, R^a 的每个实例为氢。在某些实施方案中, R^a 的实例不是氢。在某些实施方案中, R^a 的至少一个实例是取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 未被取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个实例为 Me。在某些实施方案中, R^a 的至少一个实例为 Et、Pr 或 Bu。在某些实施方案中, R^a 的至少一个实例为氟化的 C_{1-6} 烷基 (例如, 氟化的甲基, 例如, $-CF_3$)。

[0329] 在某些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接以形成取代或未被取代的 5 元单环杂环基或杂芳基。在某些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接以形成未被取代的 5 元单环杂环基。在某些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接以形成取代的 5 元单环杂

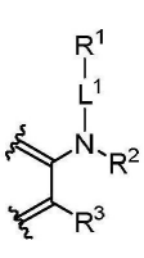
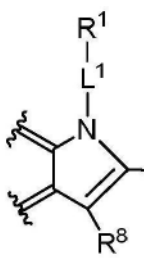
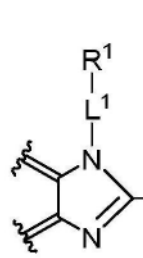
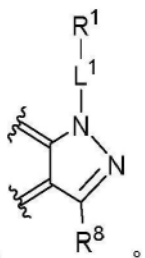
芳基。在某些实施方案中,  为  在某些实施方案中,  为

 在某些实施方案中,  为  (例如, , 例如, )。

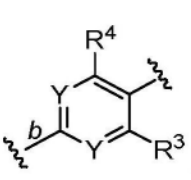
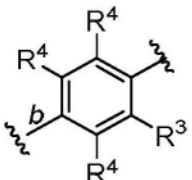
在某些实施方案中,  为  在某些实施方案中,  为

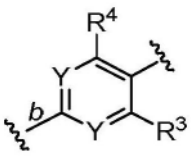
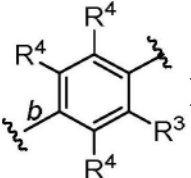
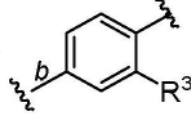
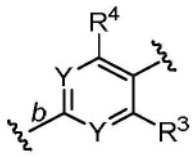
 在某些实施方案中,  为  (例如, , 例如, )。

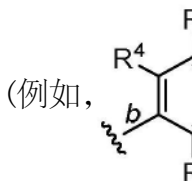
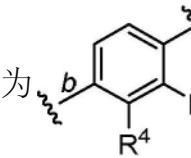
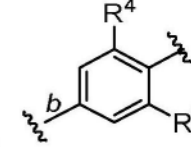
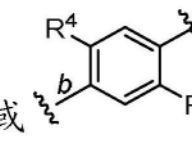
在某些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接以形成取代的 5 元单环杂芳基。在某些实

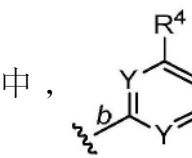
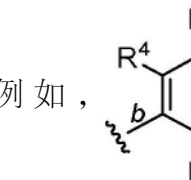
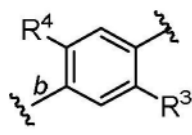
施方案中,  为 、、或 。

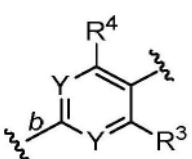
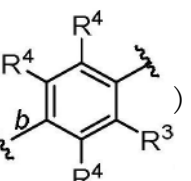
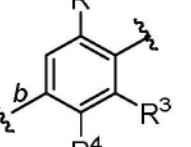
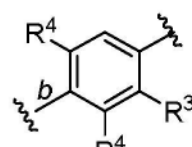
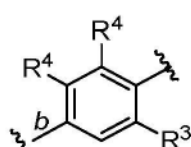
[0330] 在某些实施方案中, Y 的至少一个实例为 CR^4 。在某些实施方案中, Y 的每个实例为 CR^4 。在某些实施方案中, Y 的至少一个实例为 N。在某些实施方案中, Y 的每个实例为 N。

[0331] 在某些实施方案中,  为 。在某些实施方案中,



 (例如, ) 为 。在某些实施方案中, 

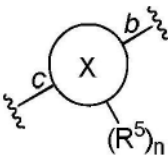
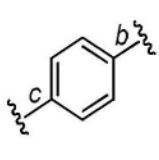
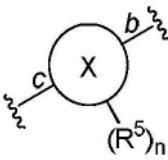
(例如, ) 为 , , 或 。在某些实施方案

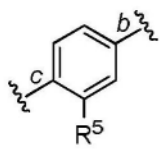
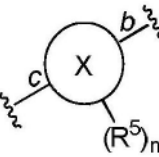
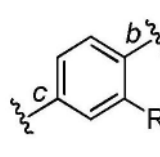
中,  (例如, ) 为 。在某些实施方案中,

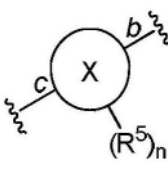
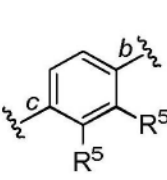
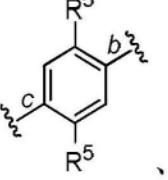
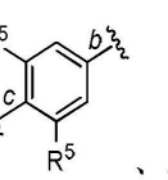
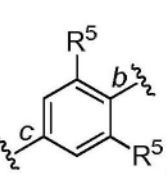
 (例如, ) 为 , , 或 。

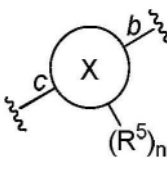
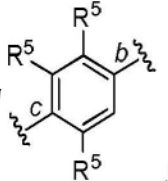
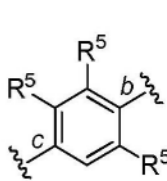
[0332] 在某些实施方案中, R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为氢。在某些实施方案中, R^4 的每个实例为氢。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例不是氢。在某些实施方案中, R^4 的实例不是氢。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为卤素或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为卤素。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 F。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 Cl。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 未被取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 Me。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 Et、Pr 或 Bu。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为氟化的 C_{1-6} 烷基 (例如, 氟化的甲基, 例如, $-CF_3$)。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-OR^a$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-OH$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-O$ (取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-OMe$)。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-N(R^a)_2$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-NH_2$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-NHR^a$ (例如, $-NH$ (取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基), 例如, $-NHMe$)。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-N$ (取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基) $_2$, 例如, $-N(Me)_2$ 。在某些实施方案中, R^4 的至少一个实例为 $-CN$ 。

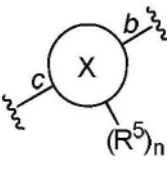
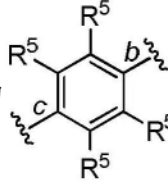

[0333] 在某些实施方案中,  为 6-元单环芳基或杂芳基。在某些实施方案中, 

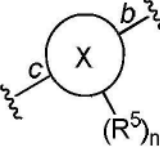
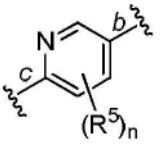
为苯基。在某些实施方案中， 为 。在某些实施方案中，

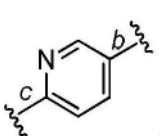
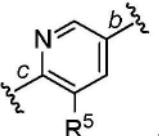
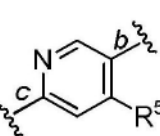
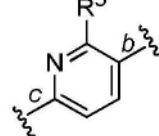
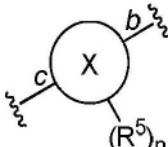
为 。在某些实施方案中， 为 。在某些实施方案中，

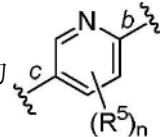
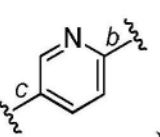
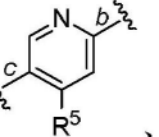
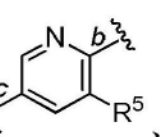
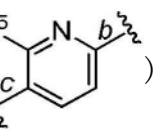
 为 , , , 或 。在某些实施方

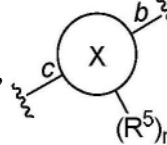
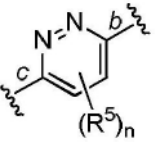
案中， 为  或 。在某些实施方案中，

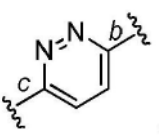
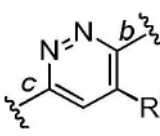
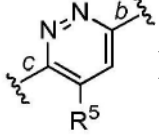
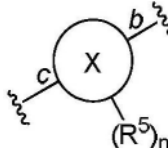
[0334]  为 。在某些实施方案中， 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶

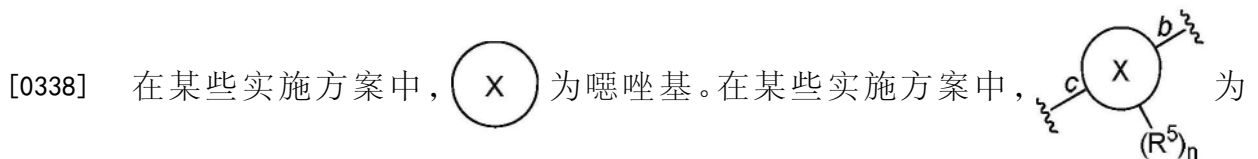
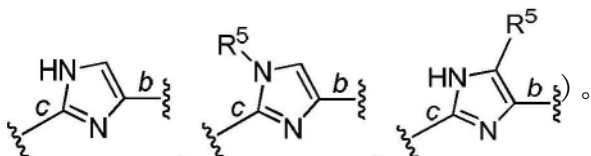
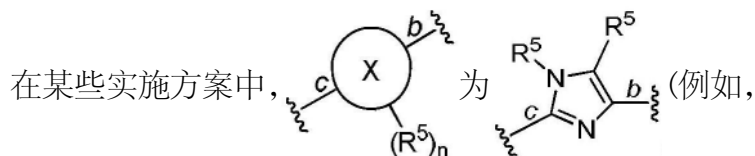
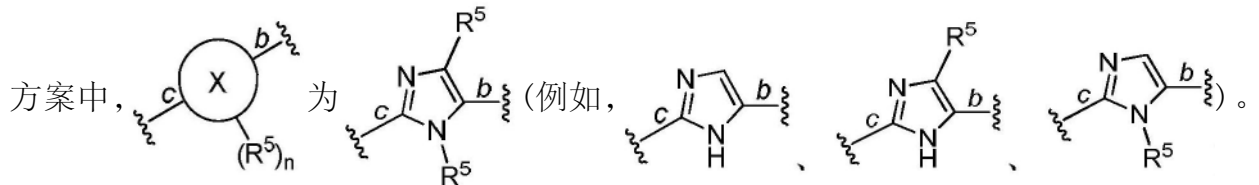
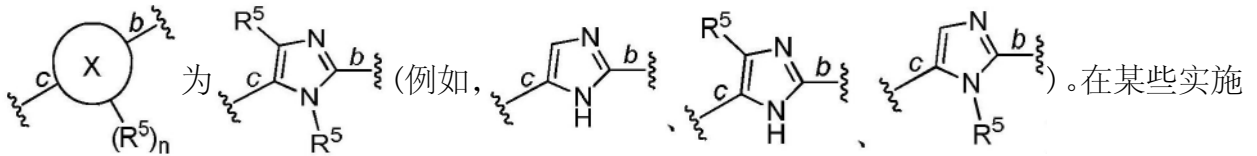
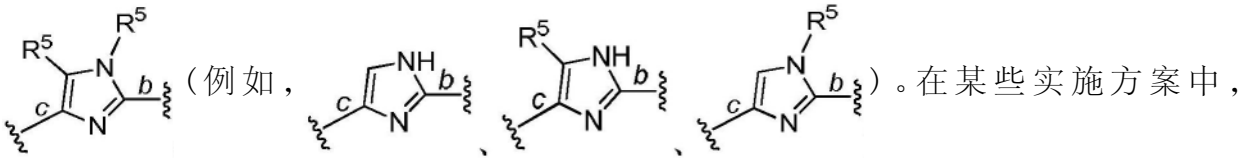
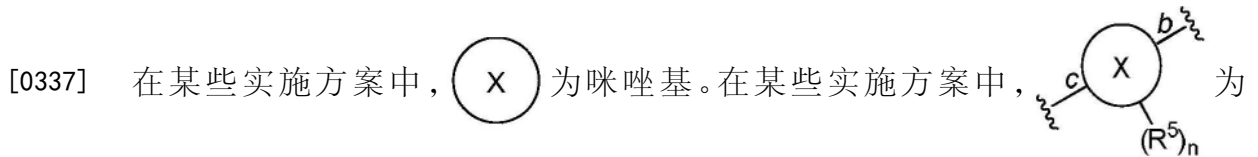
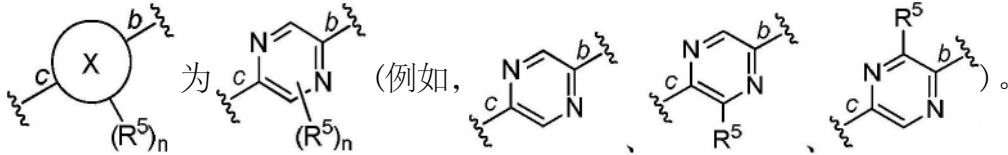
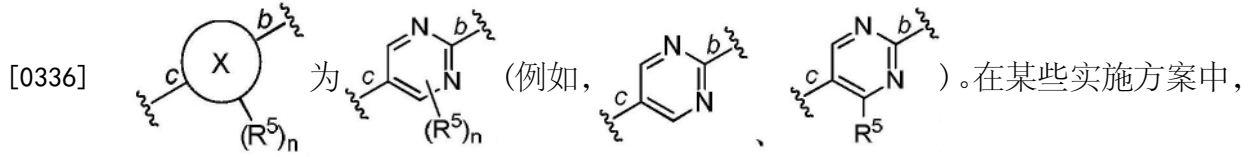
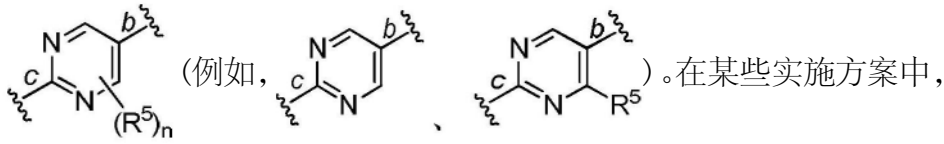
基或吡嗪基。在某些实施方案中， 为  (例如，

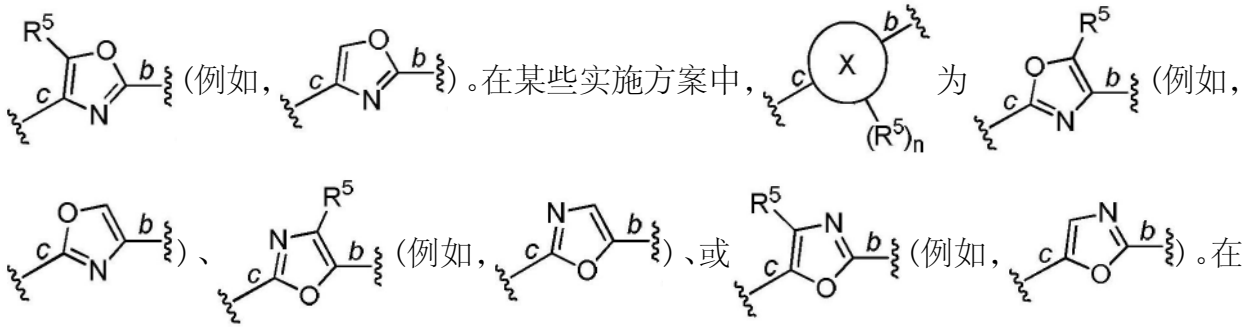
, , , )。在某些实施方案中，

为  (例如，, , , )。在某些实施方

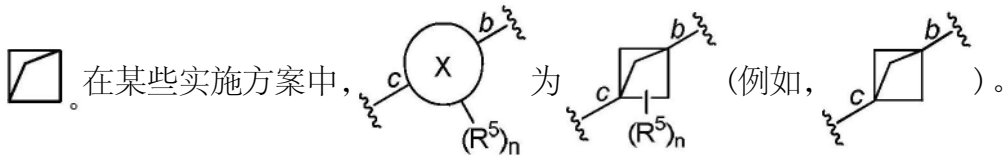
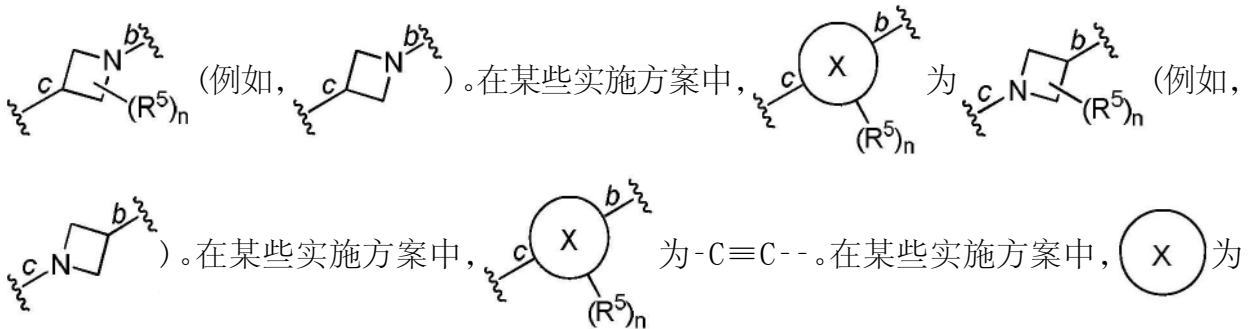
案中， 为  (例如，

[0335] , , )。在某些实施方案中， 为





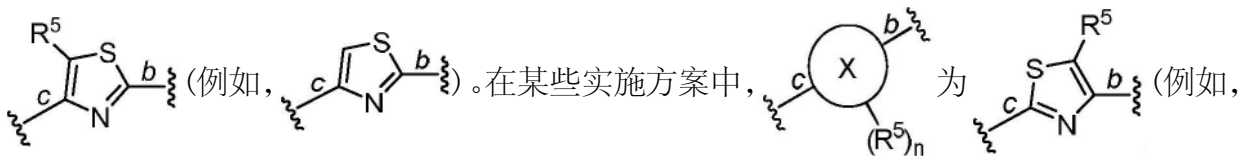
某些实施方案中, 为氮杂环丁烷基。在某些实施方案中, 为

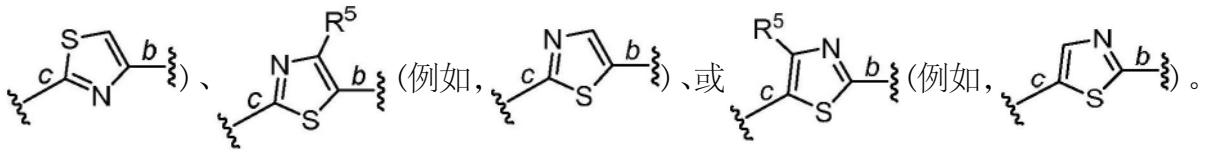


[0339] 在某些实施方案中, 键b和键c彼此呈对位。在某些实施方案中, 键b和键c彼此呈间位。

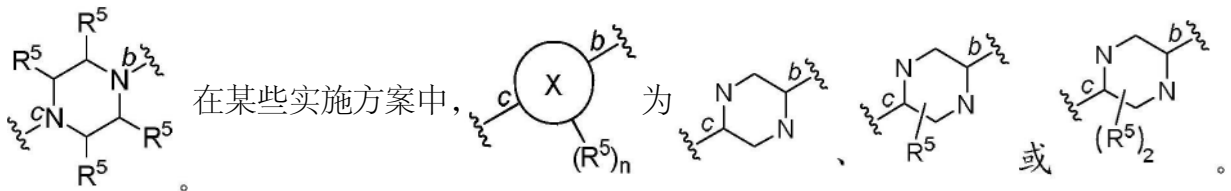
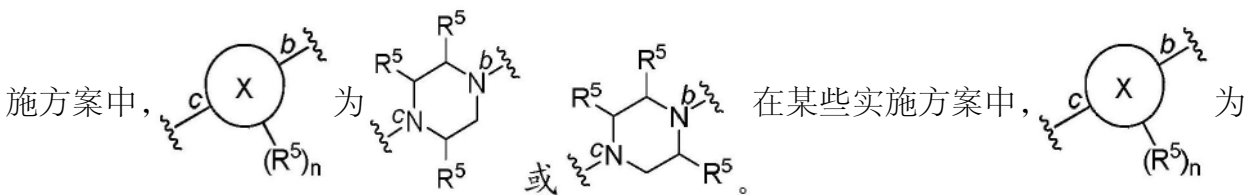
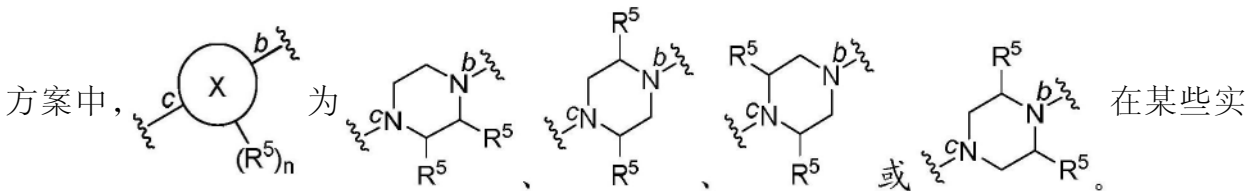
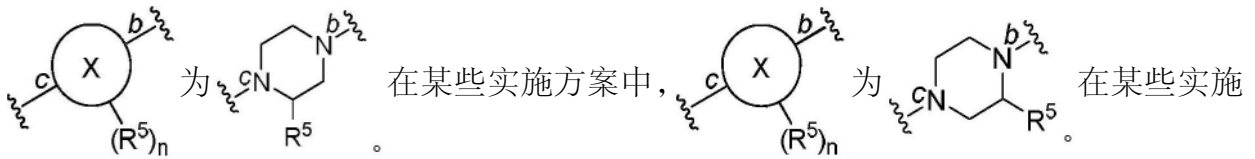
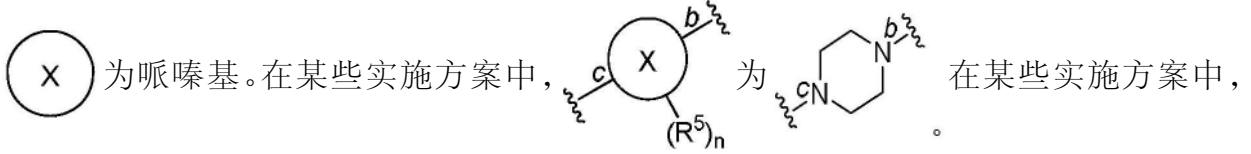
[0340] 在某些实施方案中, 当 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时, 键b和键c彼此呈对位。在某些实施方案中, 当 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时, 键b和键c彼此呈间位。

[0341] 在某些实施方案中, 为噻唑基。在某些实施方案中, 为

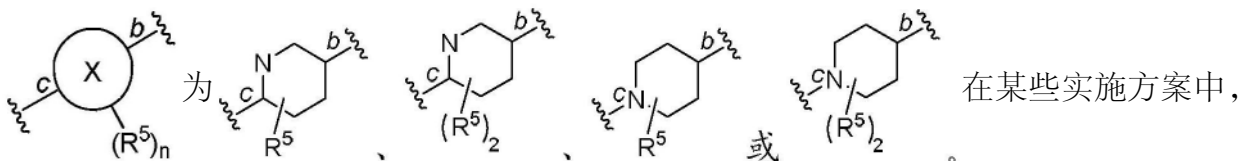
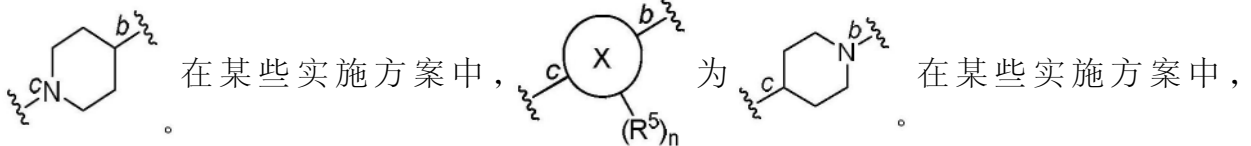


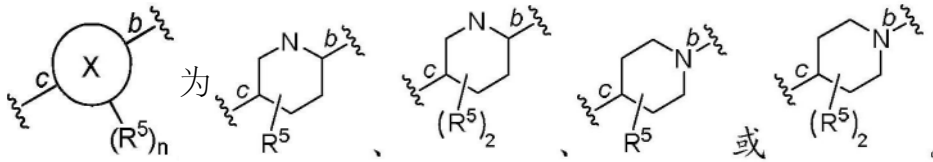



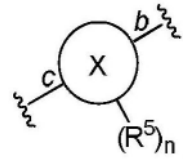
[0342] 在某些实施方案中, $\textcircled{\text{X}}$ 为6-元单环碳环基或杂环基。在某些实施方案中,

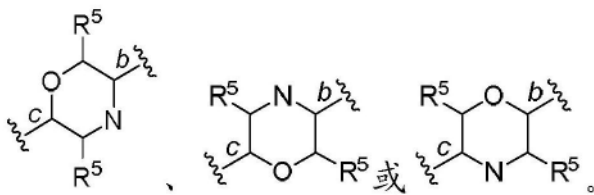
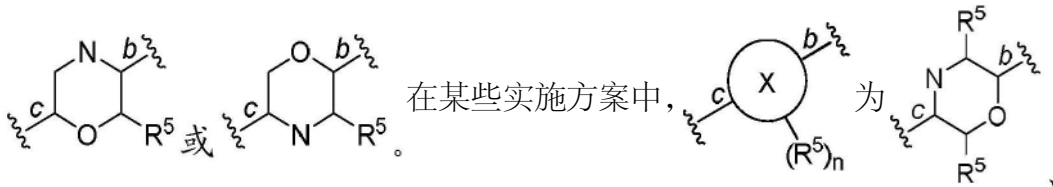
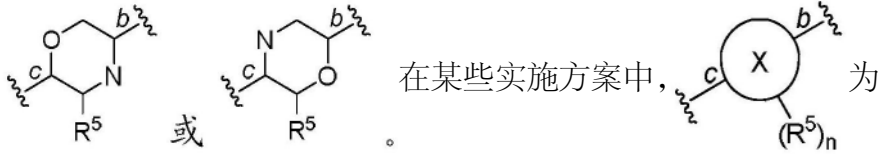
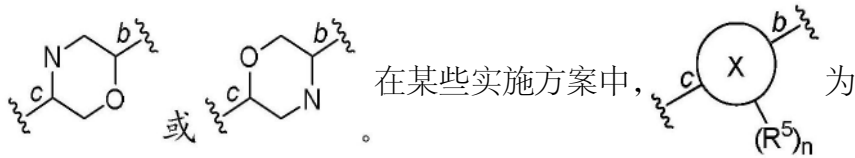



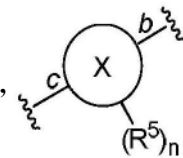
[0343] 在某些实施方案中, $\textcircled{\text{X}}$ 为哌啶基。在某些实施方案中, 为

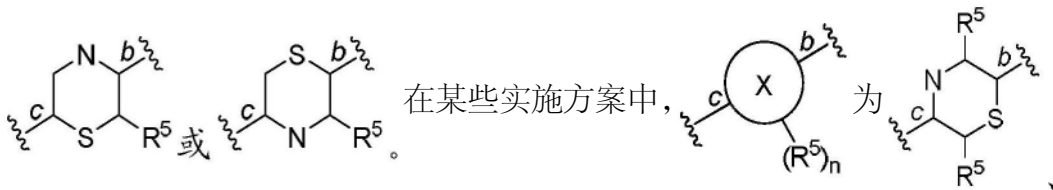
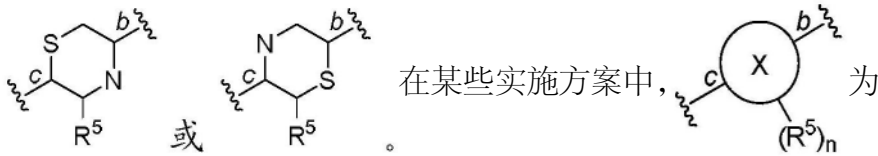
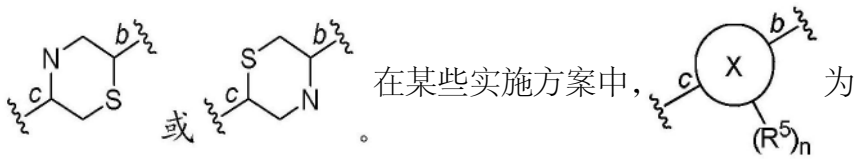


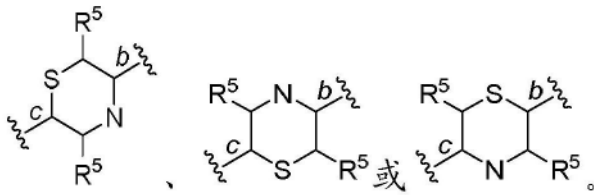


[0344] 在一些实施方案中,  为吗啉基。在某些实施方案中,  为



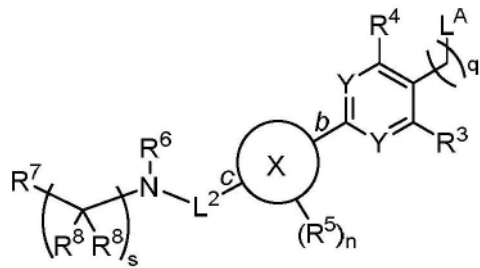
[0345] 在一些实施方案中,  为硫代吗啉基。在某些实施方案中,  为



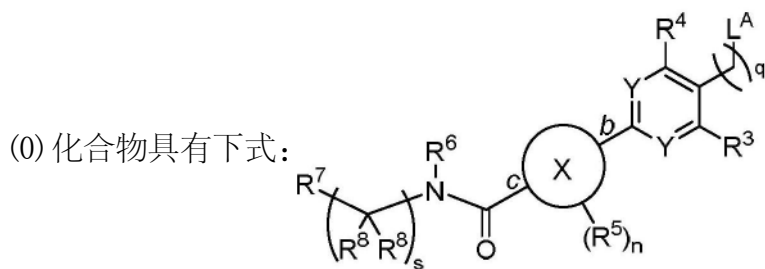


[0346] 在某些实施方案中, R⁵的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为氢。在某些实施方案中, R⁵的每个实例为氢。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例不是氢。在某些实施方案中, R⁵的实例不是氢。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为卤素。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为F。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为Cl。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为取代或未被取代的C₁₋₆烷基(例如, 未被取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为Me。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为Et、Pr或Bu。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为氟化的C₁₋₆烷基(例如, 氟化的甲基, 例如, -CF₃)。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-OR^a。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-OH。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-O(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)(例如, -OMe)。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-N(R^a)₂。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-NH₂。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-NHR^a(例如, -NH(取代或未被取代的C₁₋₆烷基), 例如, -NHMe)。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-N(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)₂, 例如, -N(Me)₂。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为-CN。在某些实施方案中, R⁵的至少一个实例为卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基或-OR^a。

[0347] 在一些实施方案中, L^b为-N(R⁶)L²-。在一些实施方案中, 式(0)化合物具有下式:

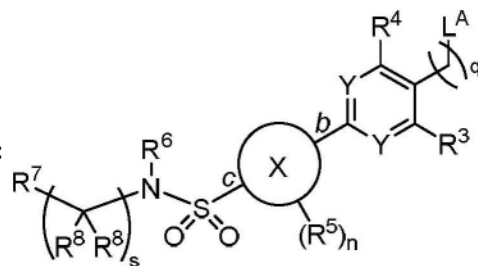


在一些实施方案中, L²为C=O。在某些实施方案中, 式



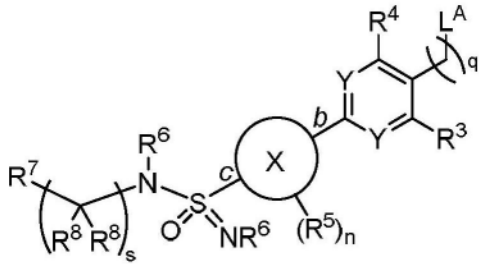
在一些实施方案中, L²为S(=O)₂。

在某些实施方案中, 式(0)化合物具有下式:



在某些方

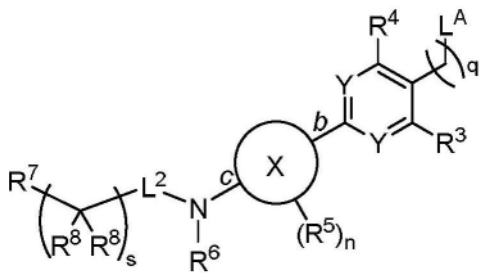
面, L^2 为 $\begin{matrix} \text{NR}^6 \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ 在一些实施方案中, 式 (0) 化合物具有下式:



在某些实施方案中, 每个 R^6 独立地为氢。在一些实施方案中,

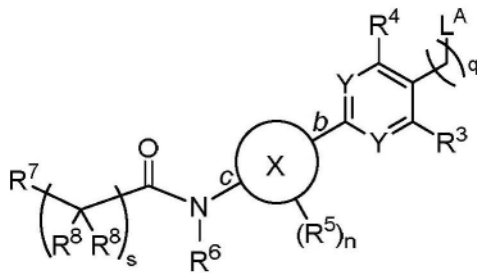
案中, 一个 R^6 为甲基, 且一个 R^6 为氢。

[0348] 在某些实施方案中, L^b 为 $-L^2N(R^6)-$ 。在一些实施方案中, 式 (0) 化合物具有下式:



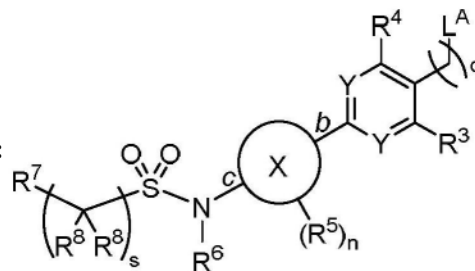
在一些实施方案中, L^2 为 $C=O$ 。在某些实施方案中, 式

(0) 化合物具有下式:



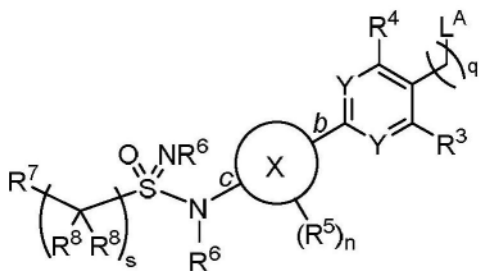
在一些实施方案中, L^2 为 $S(=O)_2$ 。

在某些实施方案中, 式 (0) 化合物具有下式:



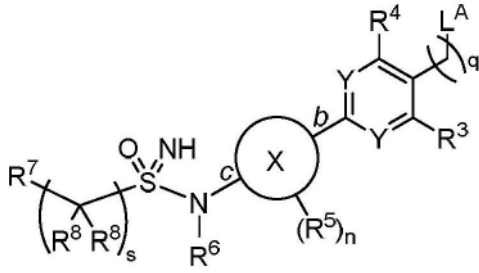
在某些方

面, L^2 为 $\begin{matrix} \text{NR}^6 \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix}$ 在一些实施方案中, 式 (0) 化合物具有下式:

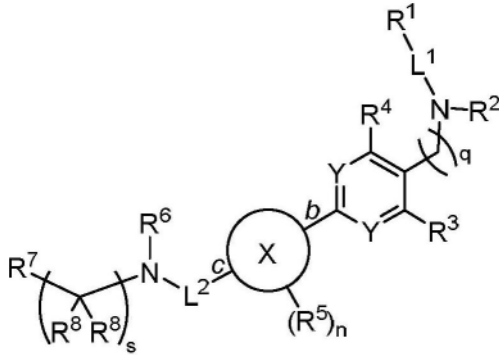


在某些实施方案中, 每个 R^6 为氢。在一些实施方案中,

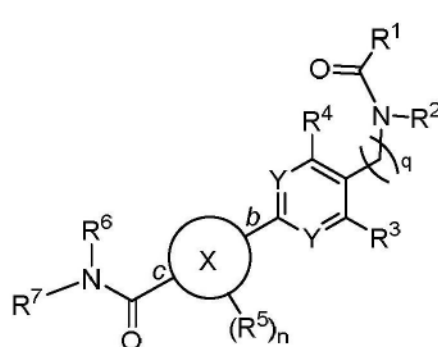
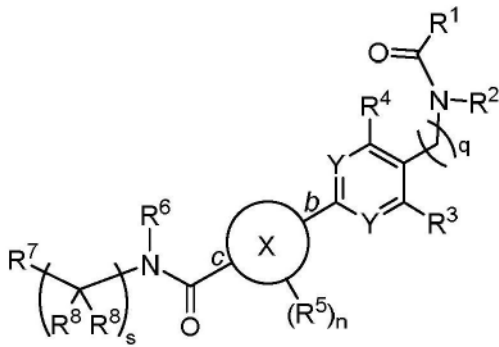
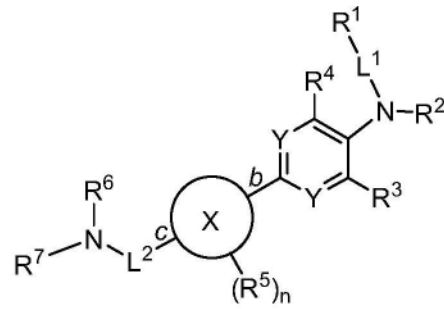
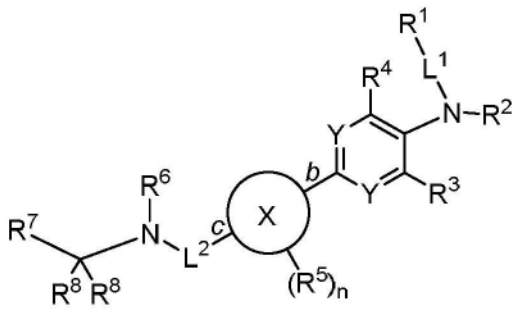
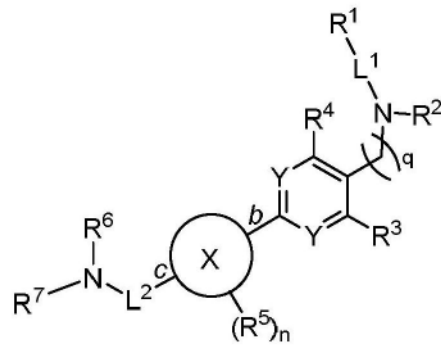
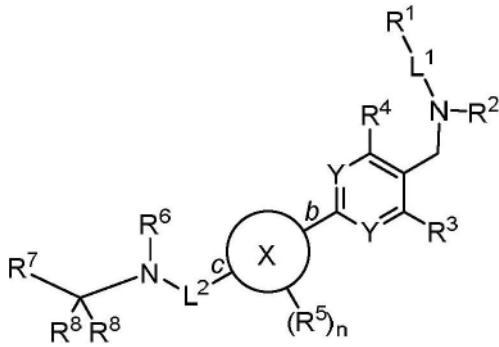
一个R⁶为甲基,且一个R⁶为氢。在一些实施方案中,式(0)化合物具有下式:



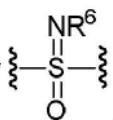
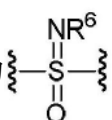
[0349] 在某些实施方案中,式(0)化合物具有式(0'):

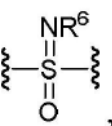


在某些实施方案中,式(0')化合物具有式



[0350] 在某些实施方案中, L^2 为 $-C(=O)-$ 。在某些实施方案中, L^2 为 $-S(=O)_2-$ 。

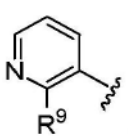
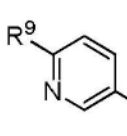
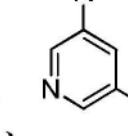
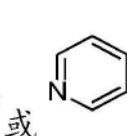
[0351] 在某些实施方案中, L^2 为  在一些实施方案中, L^2 为  且 R^6 为氢。在一

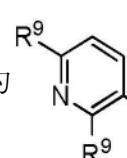
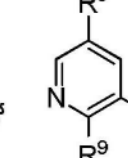
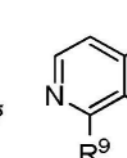
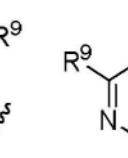
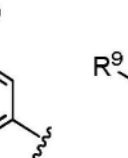
些实施方案中, L^2 为  且 R^6 为甲基。

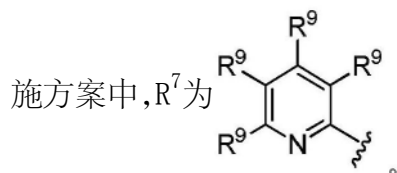
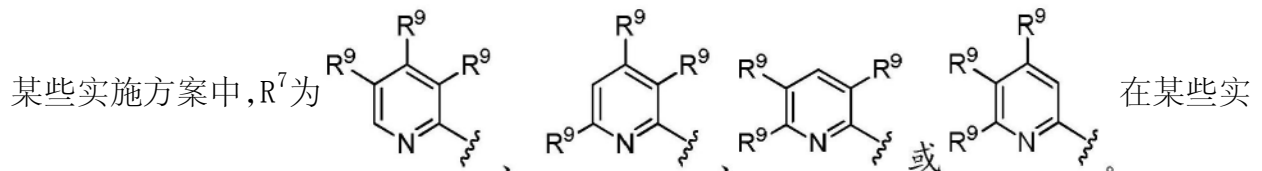
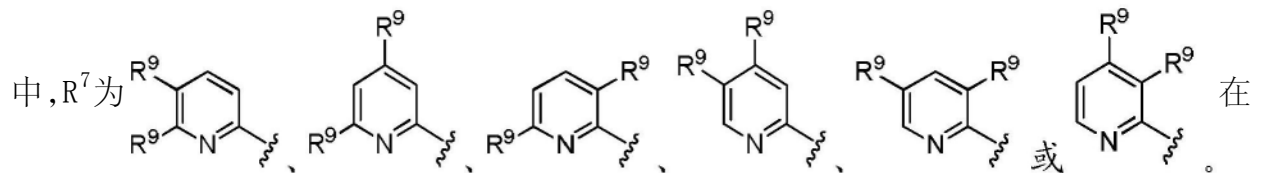
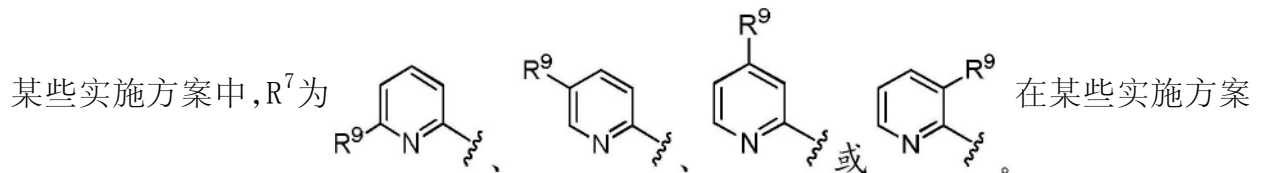
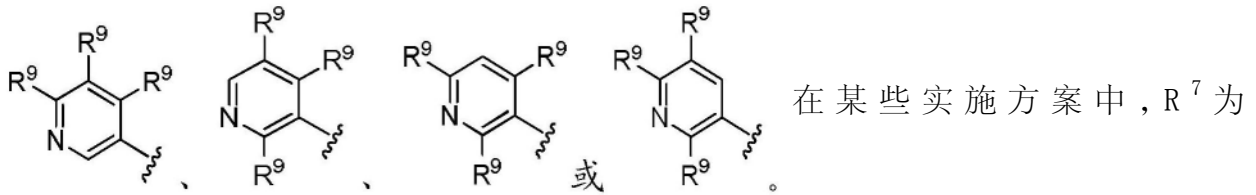
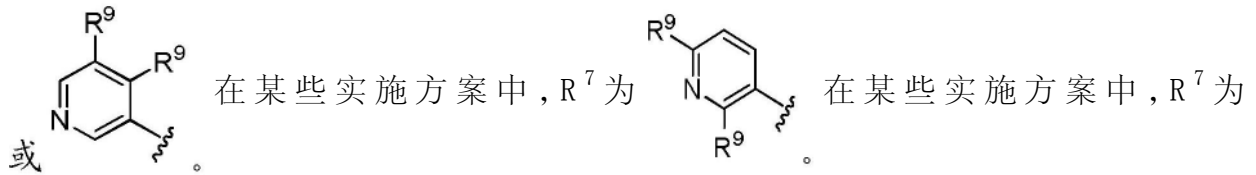
[0352] 在某些实施方案中, 每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基或氮保护基。在某些实施方案中, 每个 R^6 独立地为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基。在某些实施方案中, 每个 R^6 独立地为氢。在某些实施方案中, 每个 R^6 独立地为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, Me)。在某些实施方案中, R^6 的每个实例是相同的。在一些实施方案中, R^6 的每个实例是不同的。

[0353] 在某些实施方案中, R^6 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基或氮保护基。在某些实施方案中, R^6 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基。在某些实施方案中, R^6 为氢。在某些实施方案中, R^6 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, Me)。

[0354] 在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的 3 至 7 元单环碳环基。在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的 3 至 7 元单环杂环基。在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的苯基。在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的 5 至 6 元单环杂芳基。在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基或取代或未被取代的哒嗪基。在某些实施方案中, R^7 为取代或未被取代的 3-吡啶基。在某些实施方案中, R^7 为未被取代的 3-吡

啶基。在某些实施方案中, R^7 为 、、 或 。在某些实

施方案中, R^7 为 、、、、。



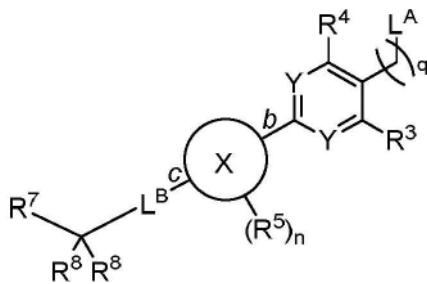
[0355] 在某些实施方案中, R⁸的每个实例独立地为-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。在某些实施方案中, R⁸的每个实例为氢。在某些实施方案中, R⁸的至少一个实例为卤素或取代或未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中, R⁸的至少一个实例为未被取代的C₁₋₆烷基(例如, Me)。在某些实施方案中, R⁸的至少一个实例为被卤素的至少一个实例(例如, F)取代的C₁₋₆烷基。

[0356] R⁹的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、OR^a、-N(R^a)₂或-CN。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例为氢。在某些实施方案中, R⁹的每个实例为氢。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例不是氢。在某些实施方案中, R⁹的实例不是氢。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例为卤素。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例为F。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例为Cl。在某些实施方案中, R⁹的至少一个实例为取代或未被取代的

C₁₋₆烷基(例如,未被取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为Me。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为Et、Pr或Bu。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为氟化的C₁₋₆烷基(例如,氟化的甲基,例如,-CF₃)。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-OR^a。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-OH。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-O(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)(例如,-OMe)。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-N(R^a)₂。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-NH₂。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-NHR^a(例如,-NH(取代或未被取代的C₁₋₆烷基),例如,-NHMe)。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-N(取代或未被取代的C₁₋₆烷基)₂,例如,-N(Me)₂。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为-CN。在某些实施方案中,R⁹的至少一个实例为卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基或-OR^a。

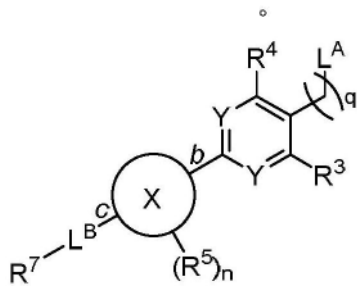
[0357] 在一些实施方案中,s为1。在某些实施方案中,s为0。

[0358] 在某些实施方案中,s为1。在一些实施方案中,式(0)化合物具有下式:



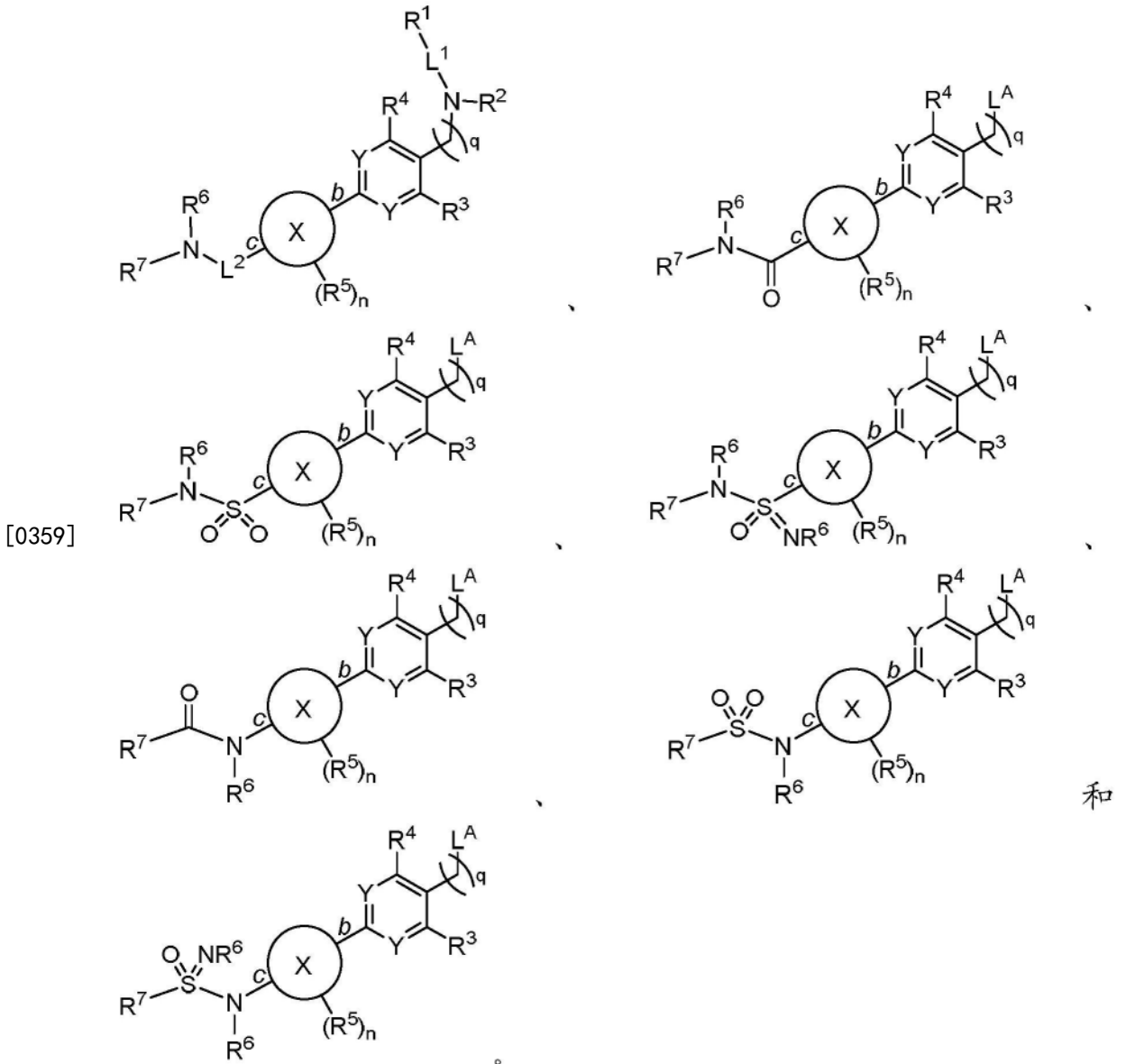
在一些实施方案中,s为0。在某些实施方案中,式(0)化合

物具有下式:

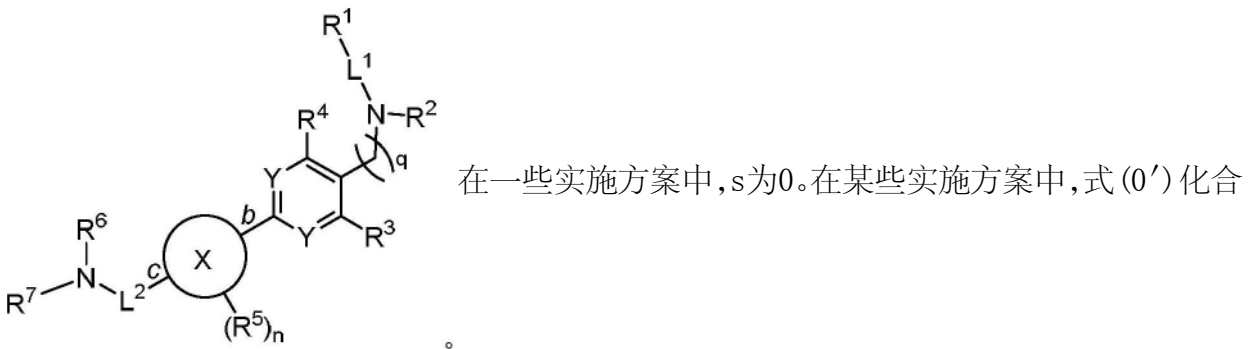


在一些实施方案中,s为0,且式(0)化合物选自由下

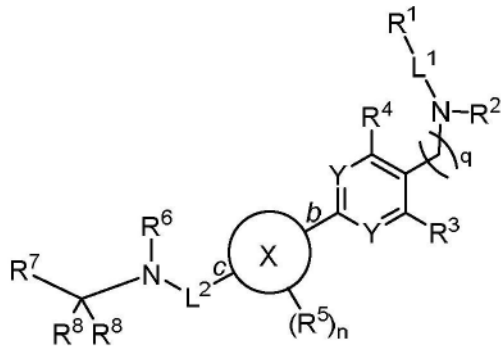
式组成的群组:



[0360] 在某些实施方案中，s为1。在一些实施方案中，式(0')化合物具有下式：

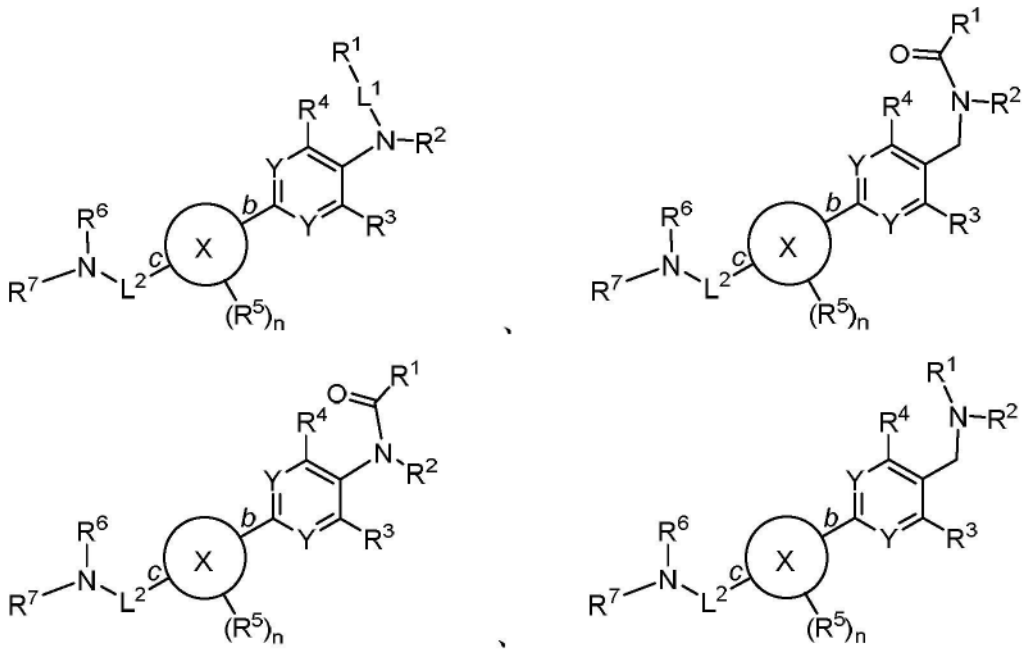
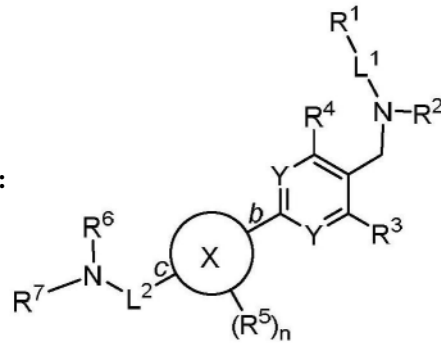


物具有下式：



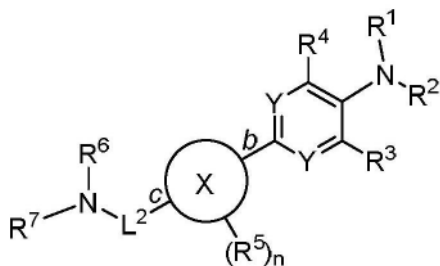
在一些实施方案中, s为0, 且式(0')化合

物选自由下式组成的群组：

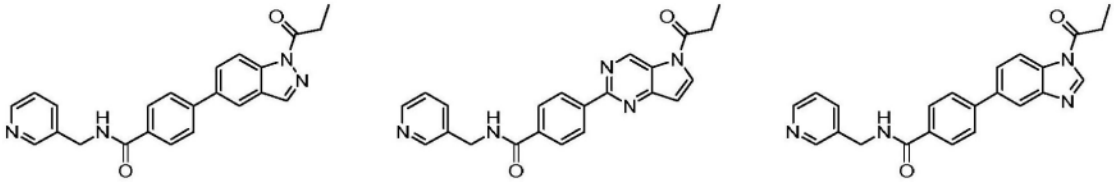


和

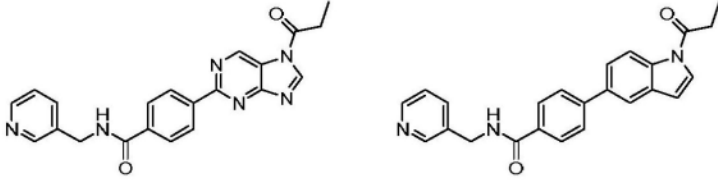
[0361]



[0362] 在某些实施方案中, 化合物具有下式：

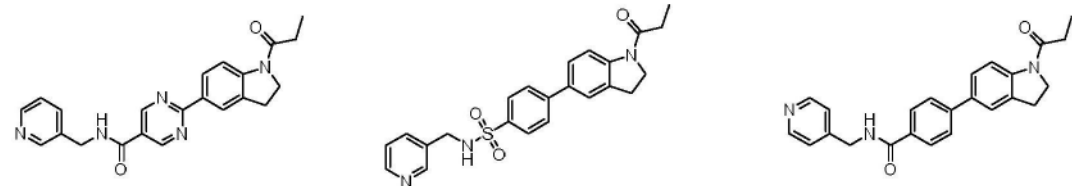


[0363]

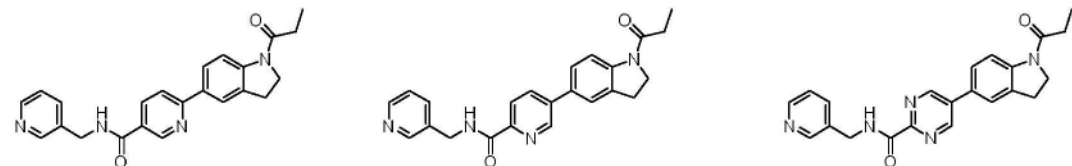
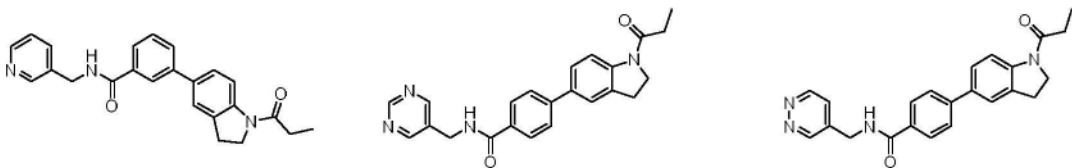


[0364] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0365] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

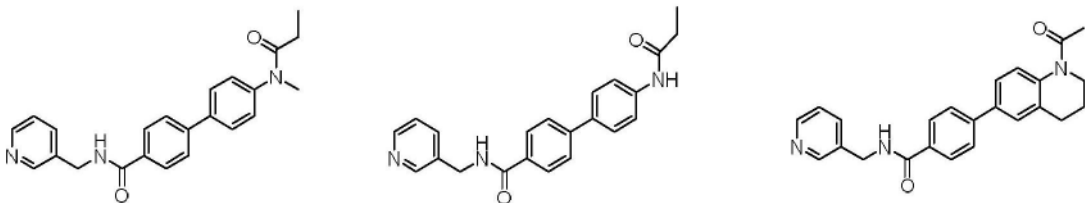


[0366]



[0367] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0368] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

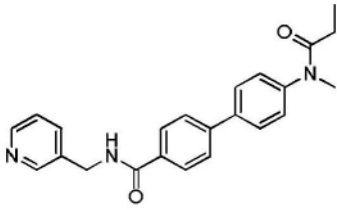


[0369]

[0370] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0371] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

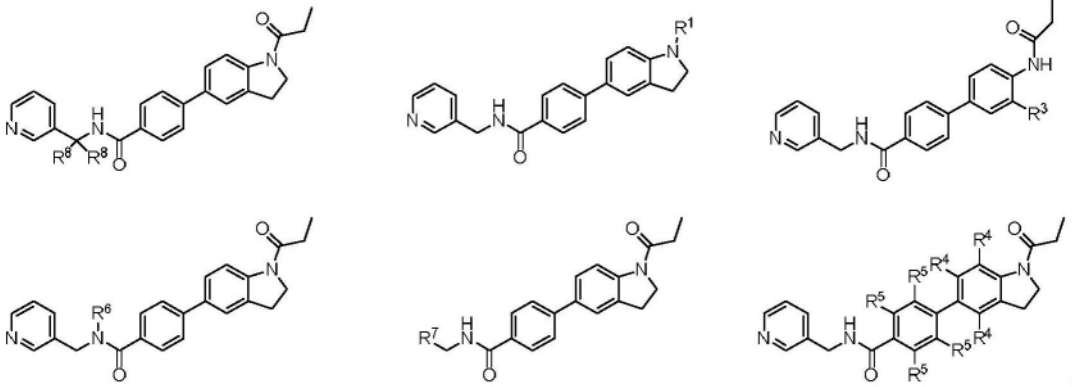
[0372]



[0373] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0374] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

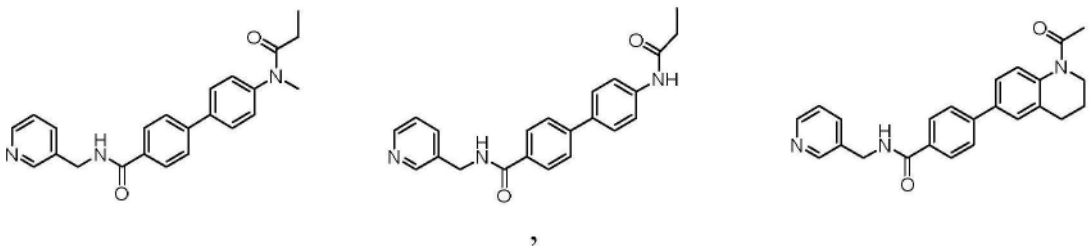
[0375]



[0376] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0377] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

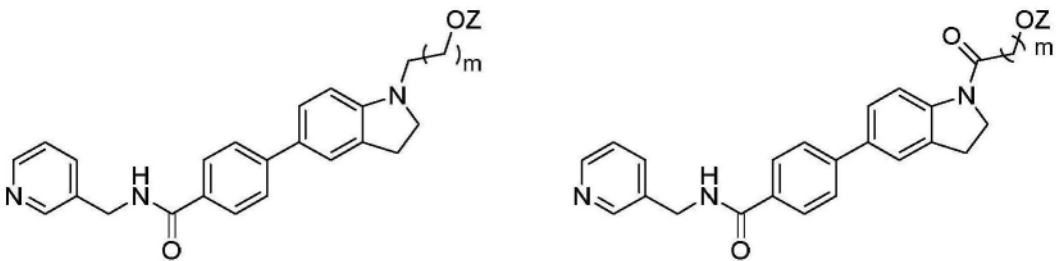
[0378]



[0379] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0380] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

[0381]

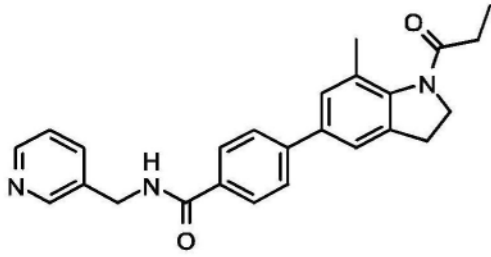


[0382] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中Z为氢或取代或未被取代的C₁₋₆烷基;并且

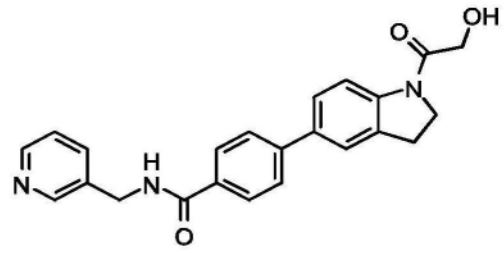
[0383] m为1、2、3、4、5或6。

[0384] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

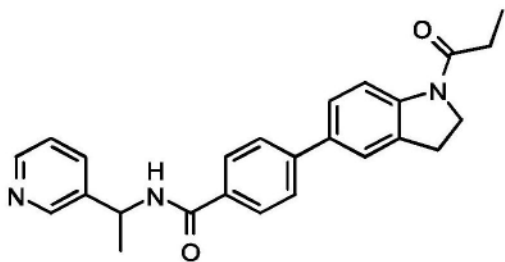
[0385]



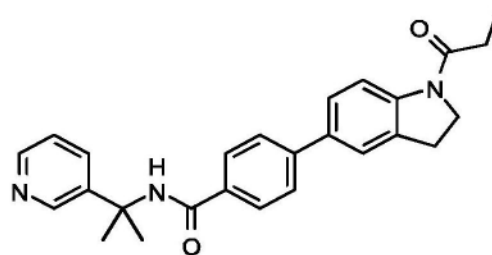
I-17



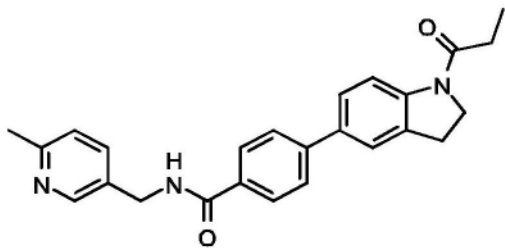
I-47



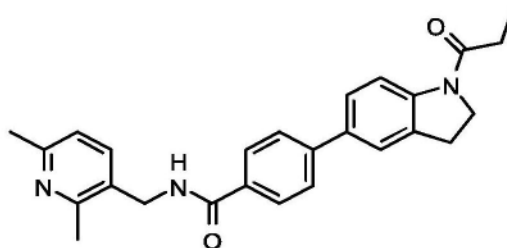
I-57



I-58

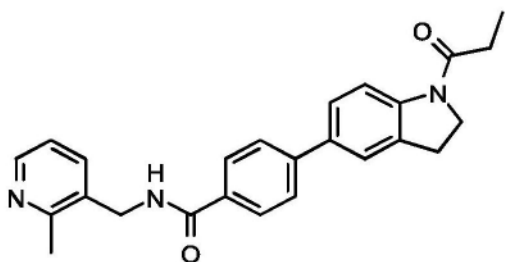


I-59

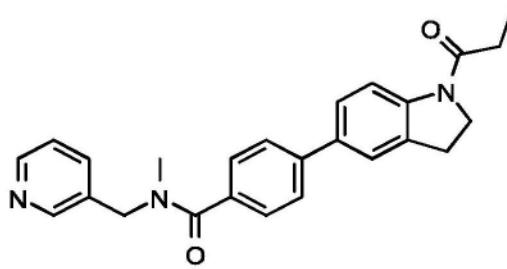


I-60

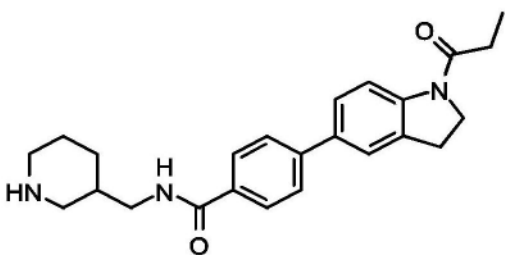
[0386]



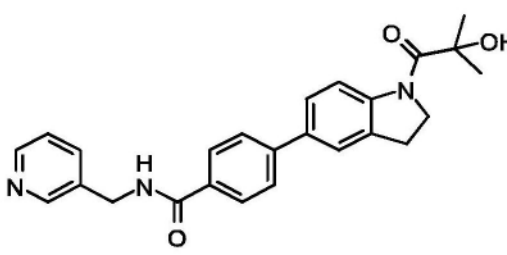
I-61



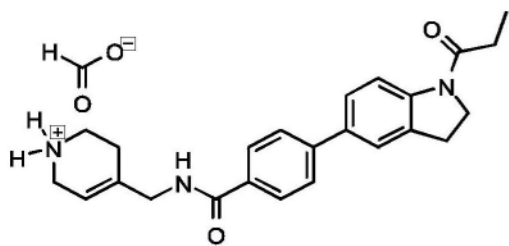
I-62



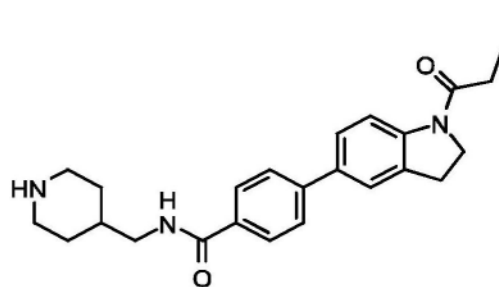
I-63



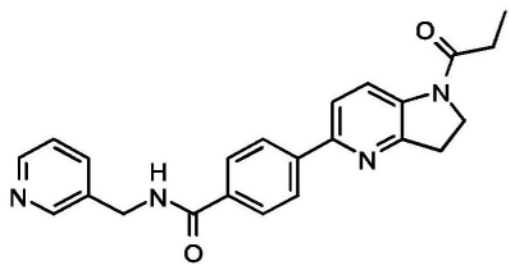
I-68



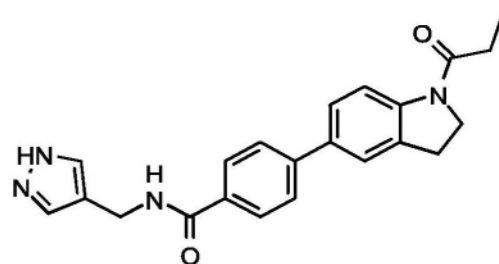
I-69 的单甲酸盐



I-70

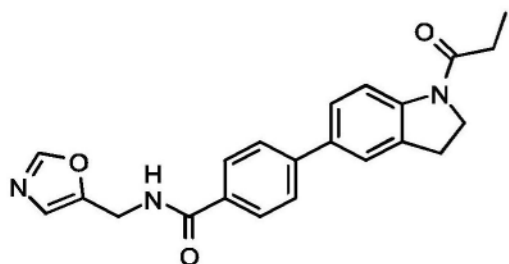


I-71

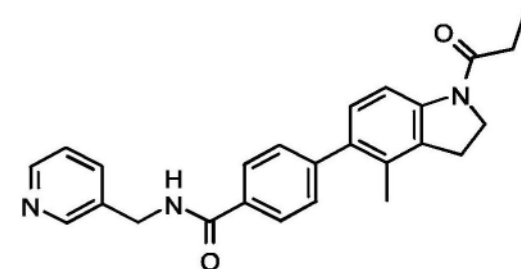


I-72

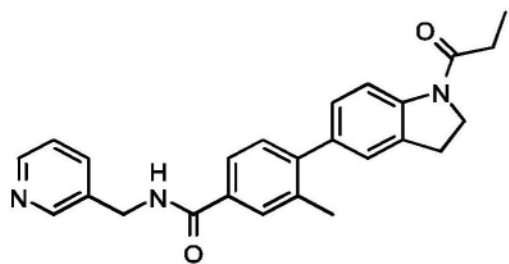
[0387]



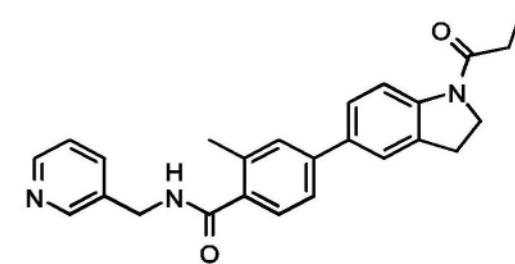
I-73



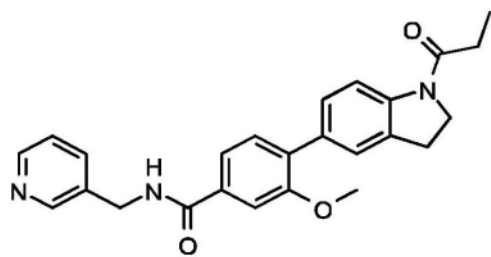
I-80



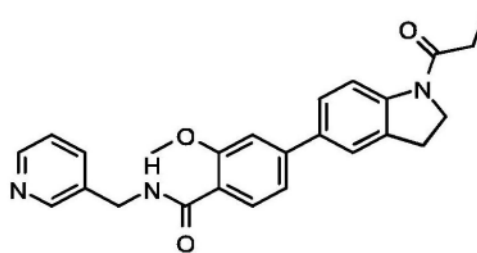
I-91



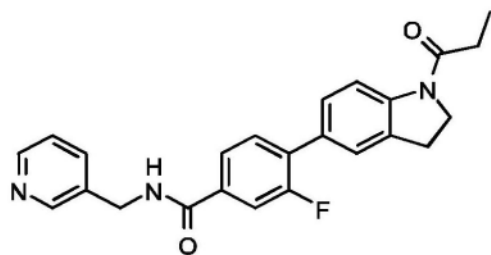
I-93



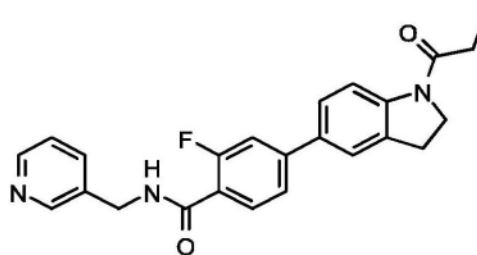
I-94



I-96

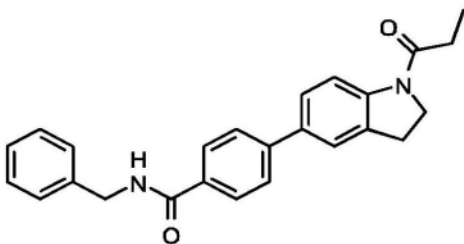


I-97

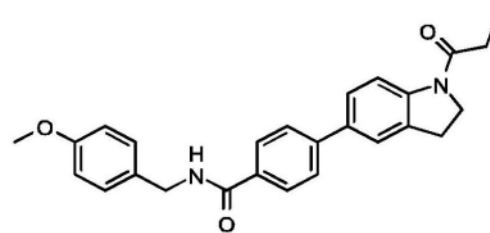


I-98

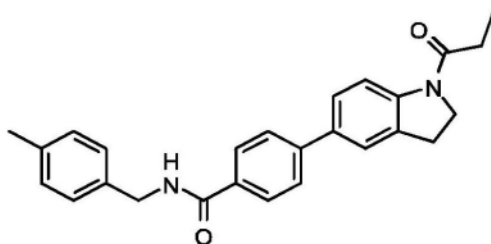
[0388]



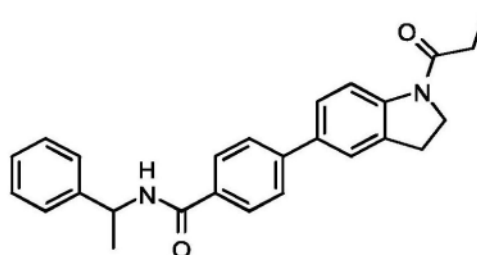
I-152



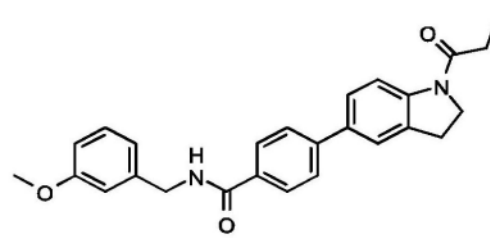
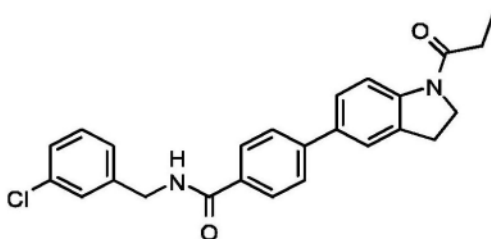
I-156



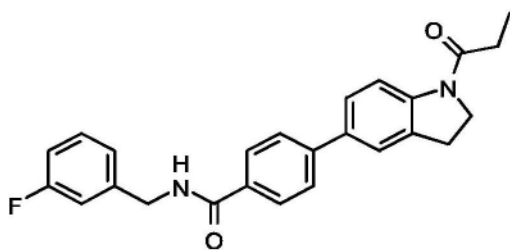
I-157



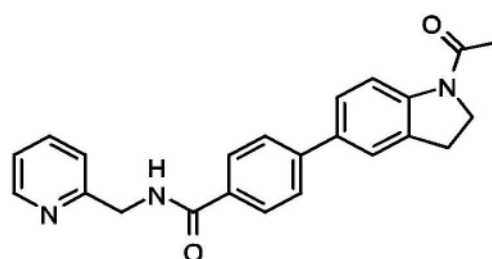
I-160



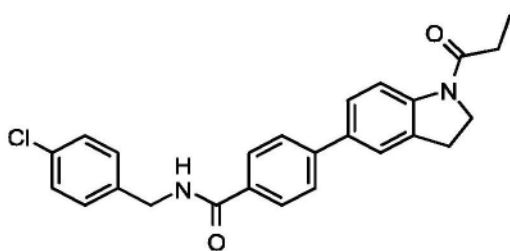
I-168



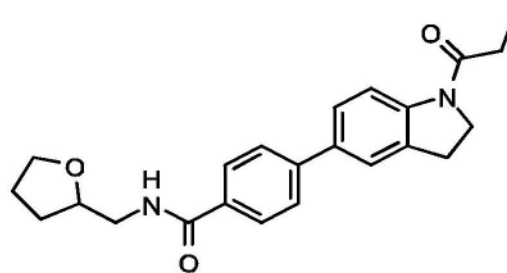
I-171



I-174

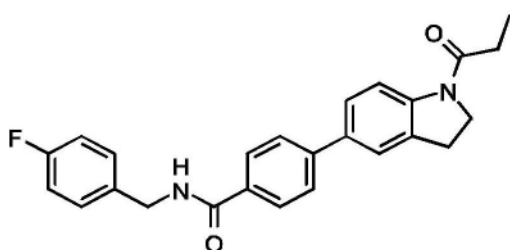


I-175

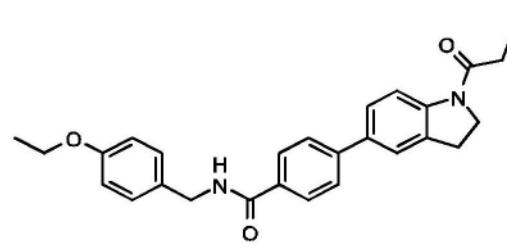


[0389]

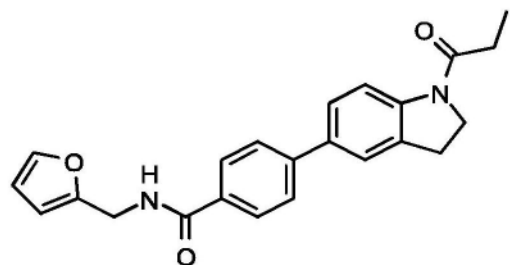
I-176



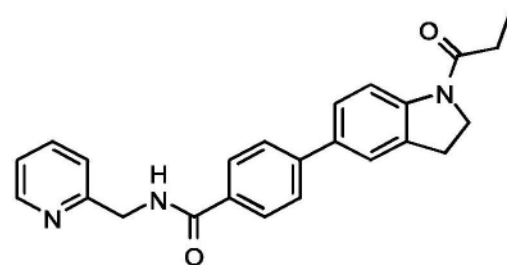
I-178



I-179



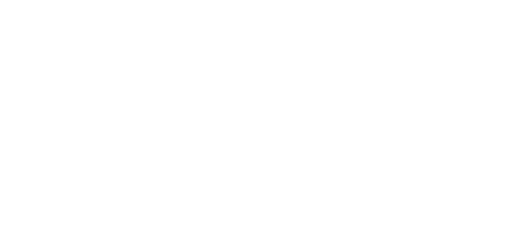
I-180

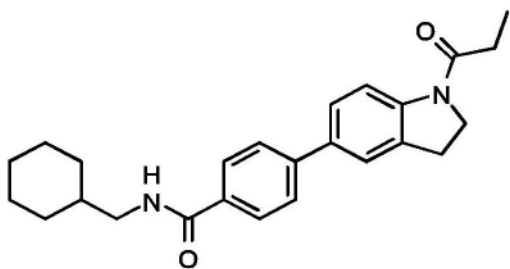


I-181

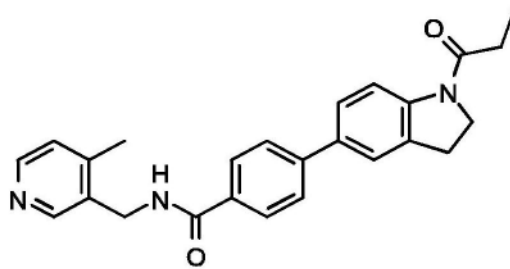


I-185

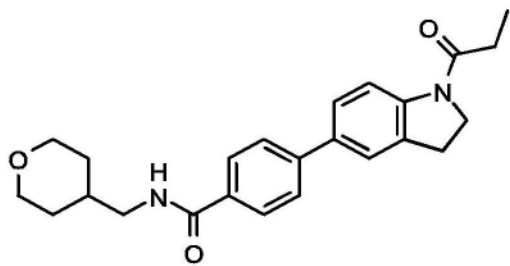




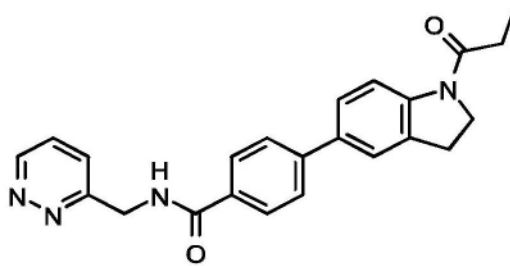
I-186



I-188

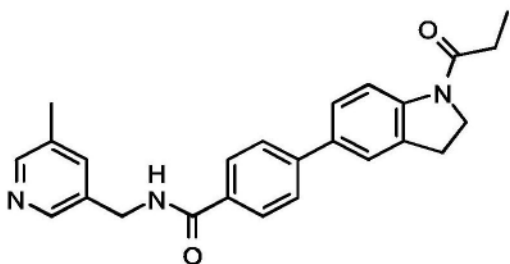


I-191

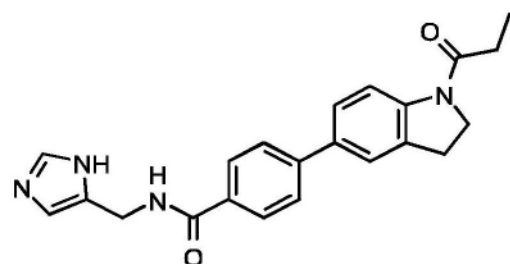


I-197

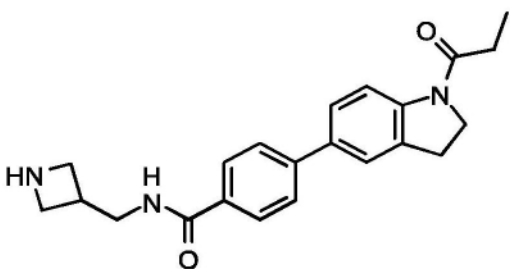
[0390]



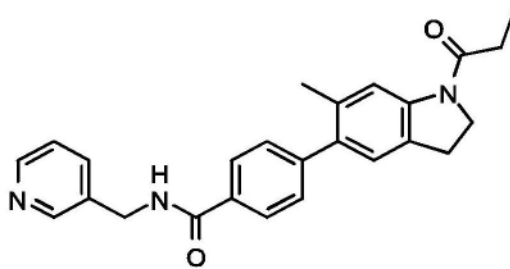
I-198



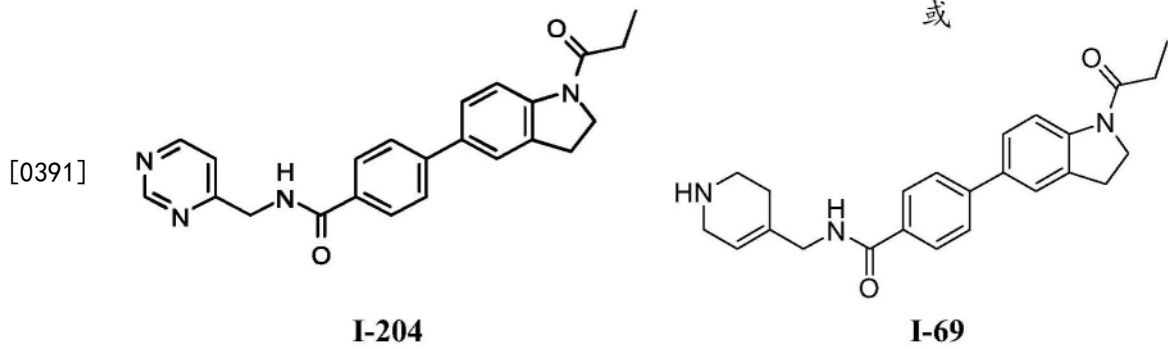
I-199



I-200

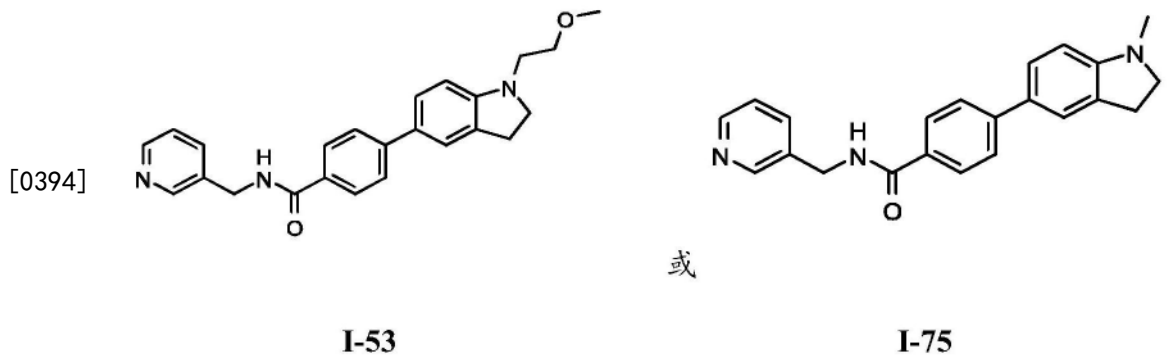


I-203



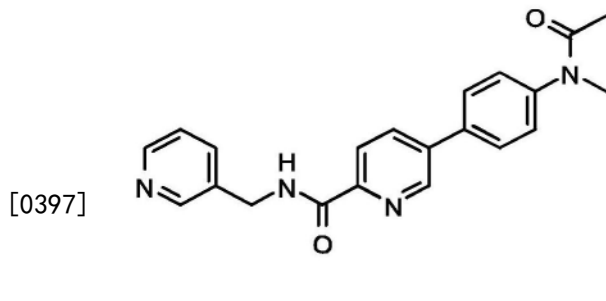
[0392] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0393] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0395] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

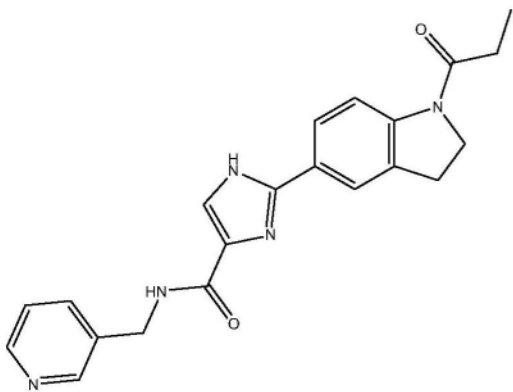
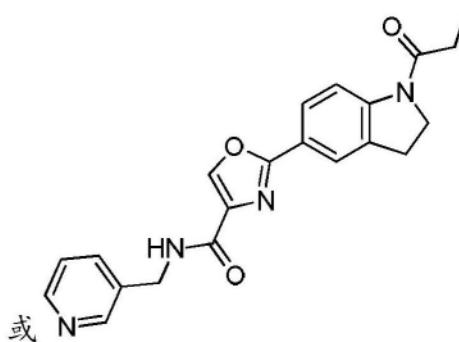
[0396] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0398] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0399] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

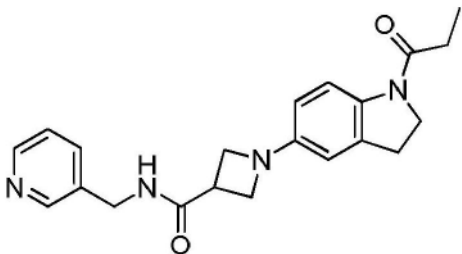
[0400]

**I-208****I-187**

[0401] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0402] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

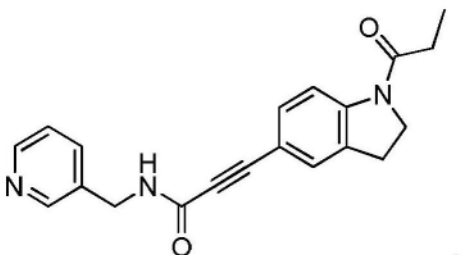
[0403]

**I-209**

[0404] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0405] 在某些实施方案中,化合物具有下式:

[0406]

**I-201**

[0407] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0408] 在某些实施方案中,本公开的化合物(本文所述的化合物)是式(0)或(0')的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在某些实施方案中,本公开的化合物是式(0)或(0')的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。在某些实施方案中,本公开的化合物是式(0)或(0')的化合物,或其药学上可接受的盐。

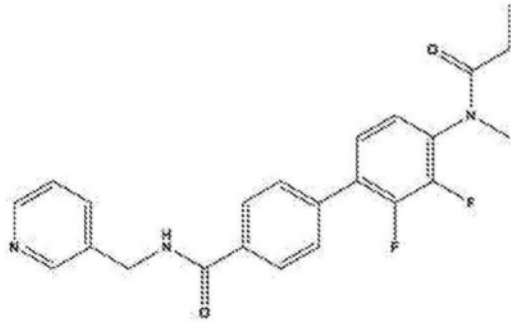
[0409] 在某些实施方案中,本公开的化合物(本文所述的化合物)是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在某些实施方案中,本公开的化合物是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。在某些实施方案中,本公开的化合物是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0410] 本公开的化合物可以具有安全的体外药理学概况。与某些类似的已知化合物相比,本公开的化合物可以具有更安全的(例如,安全性高了至少10%、至少20%、至少50%、至少100%、至少200%、至少500%或至少1,000%)体外药理学概况。

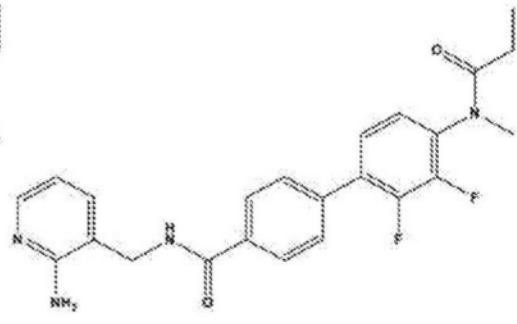
[0411] 本公开的化合物可以具有高水溶性。与某些类似的已知化合物相比,本公开的化合物可以具有更高的(例如,高了至少10%、至少20%、至少50%、至少100%、至少200%、至少500%或至少1,000%)水溶性。

[0412] 本公开的化合物可以具有高微粒体稳定性。与某些类似的已知化合物相比,本公开的化合物可以具有更高的(例如,高了至少10%、至少20%、至少50%、至少100%、至少200%、至少500%、或至少1,000%)微粒体稳定性。

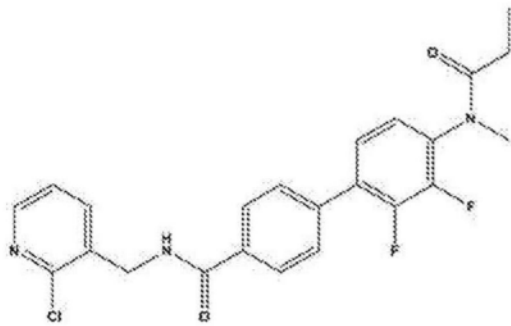
[0413] 本公开的示例性化合物包括表A、表5中的化合物和以下化合物:



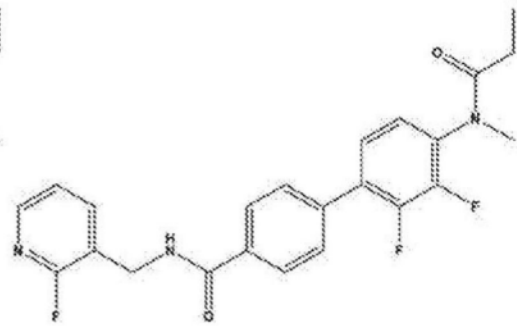
I-T 460



I-T 461

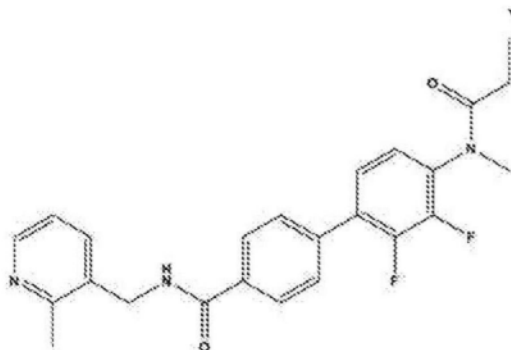


I-T 462

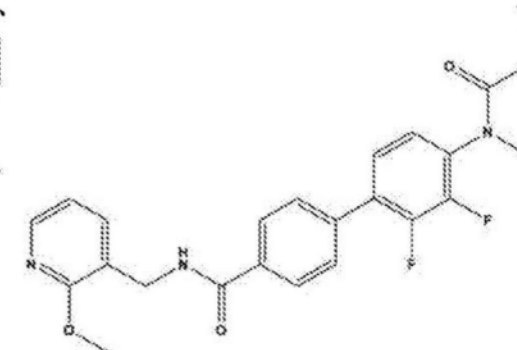


I-T 463

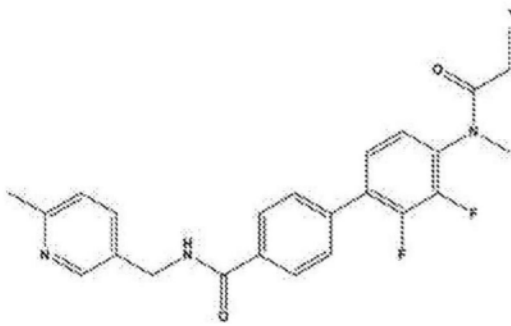
[0414]



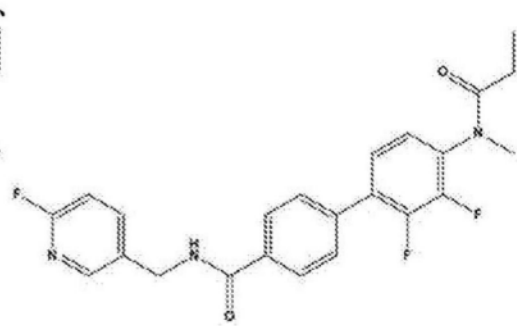
I-T 464



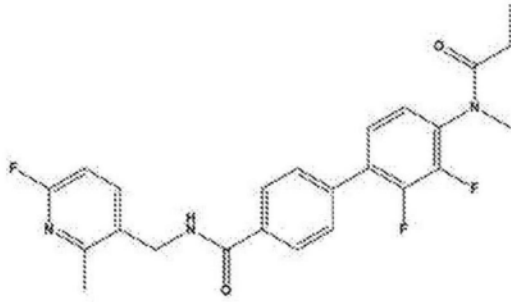
I-T 465



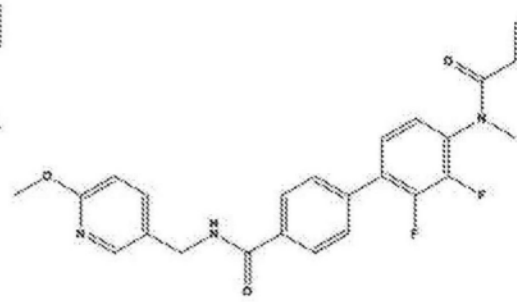
I-T 466



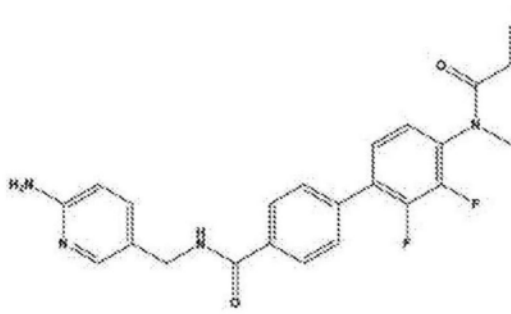
I-T 467



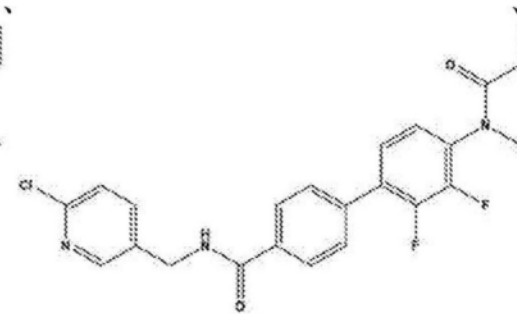
I-T 468



I-T 469

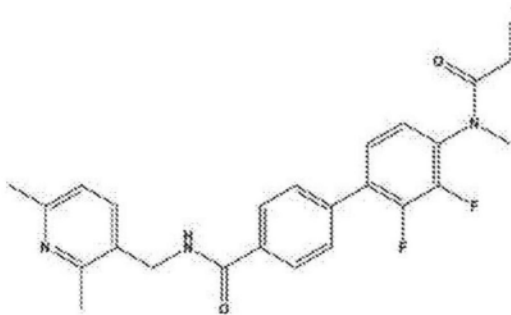


I-T 470

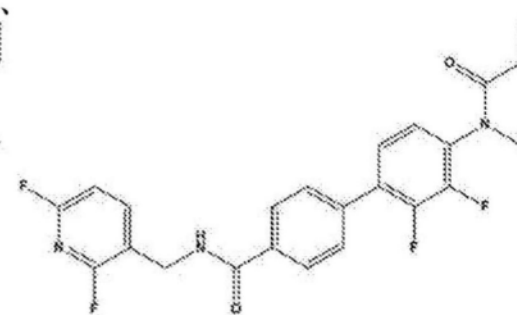


I-T 471

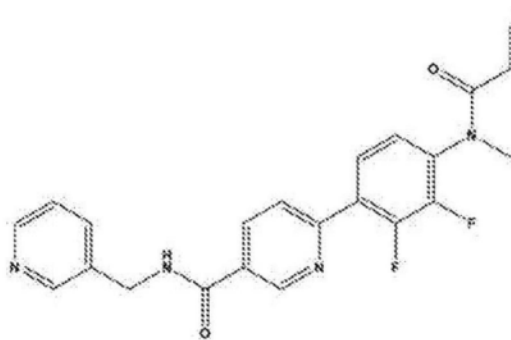
[0415]



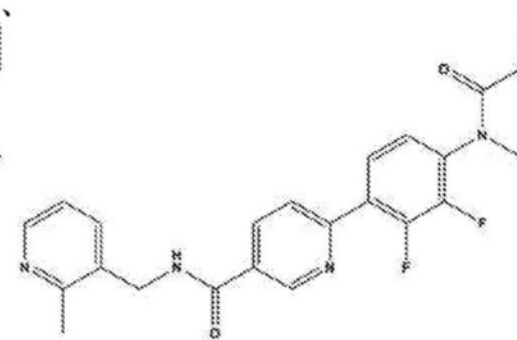
I-T 472



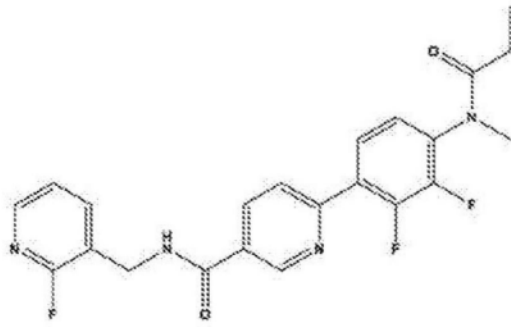
I-T 473



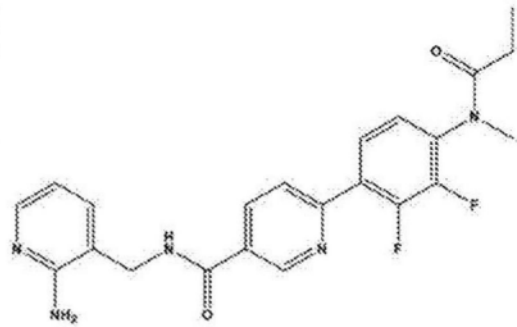
I-T 474



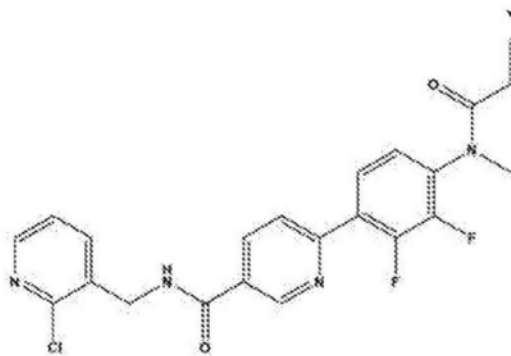
I-T 475



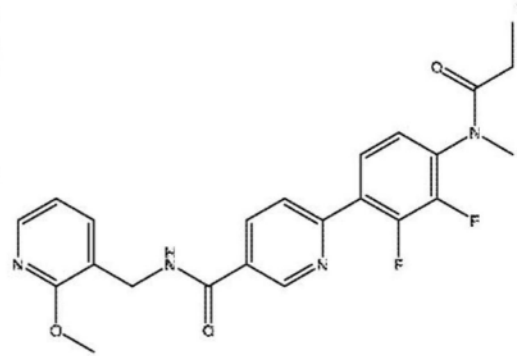
I-T 476



I-T 477

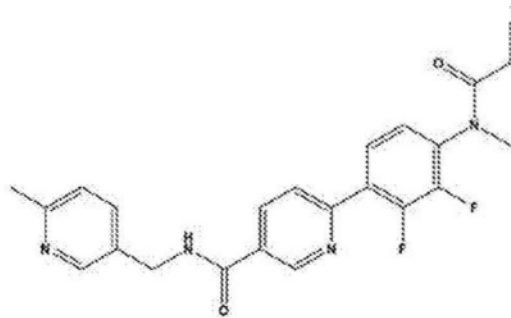


I-T 478

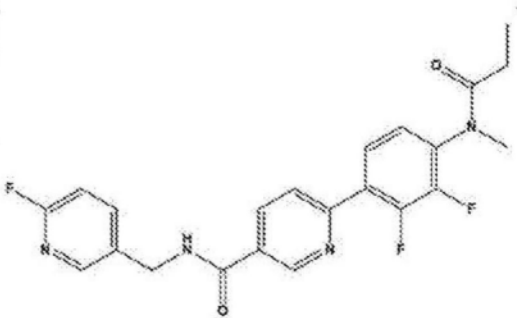


I-T 479

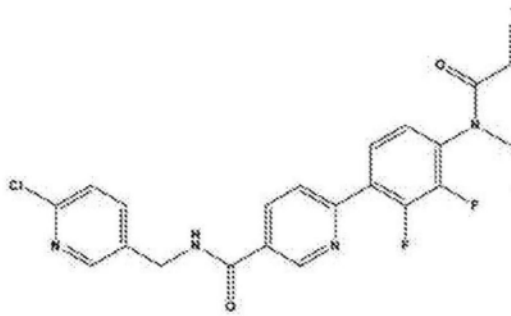
[0416]



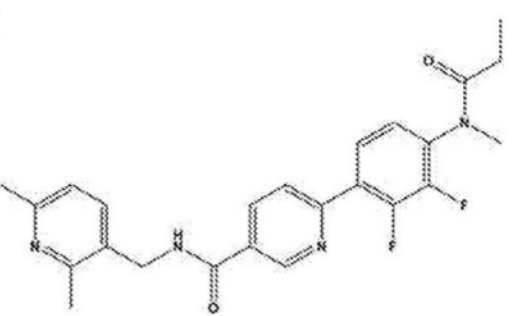
I-T 480



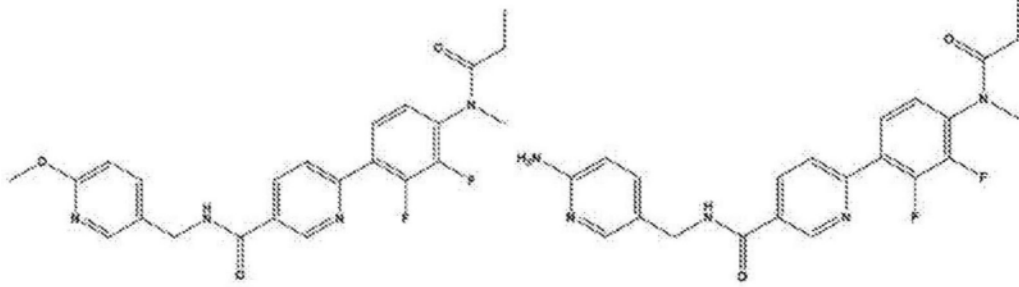
I-T 481



I-T 482

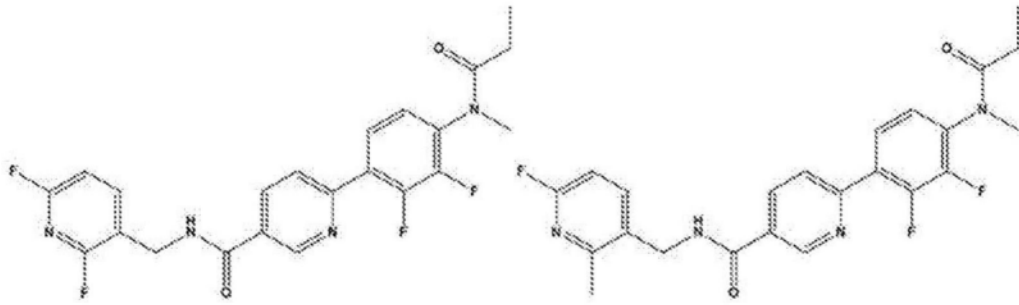


I-T 483



I-T 484

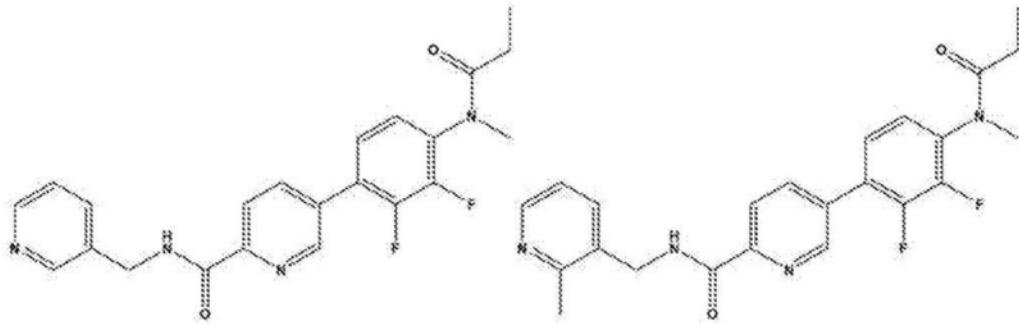
I-T 485



I-T 486

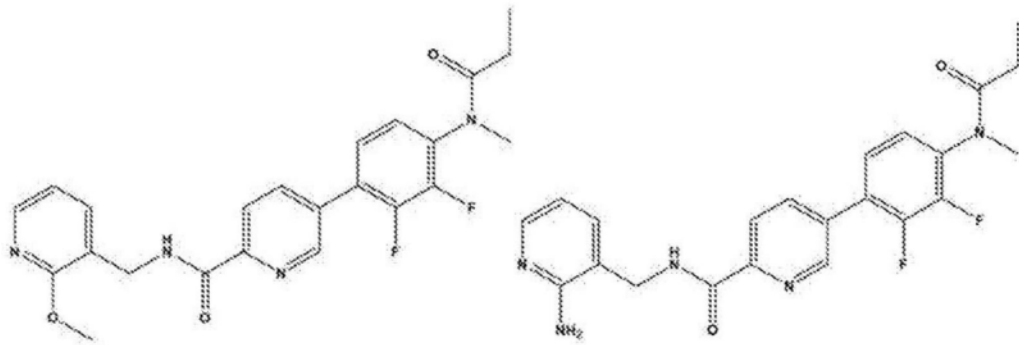
I-T 487

[0417]



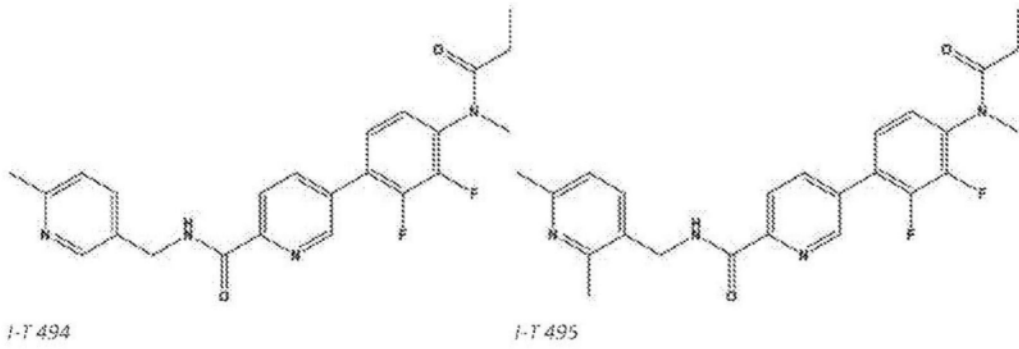
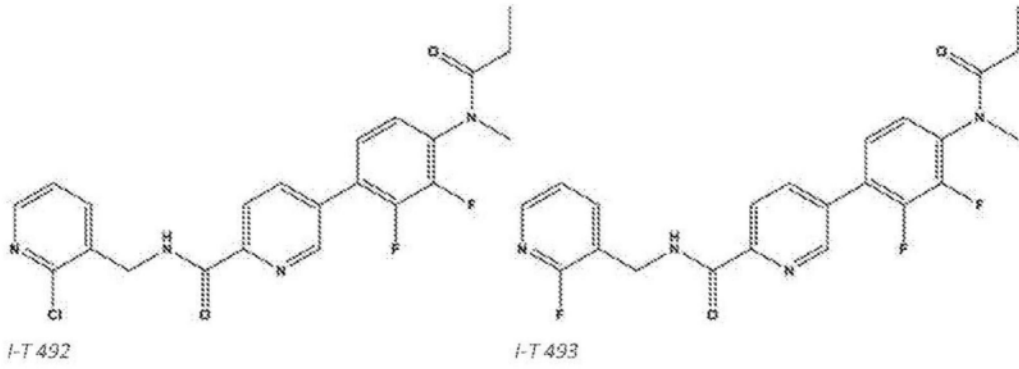
I-T 488

I-T 489

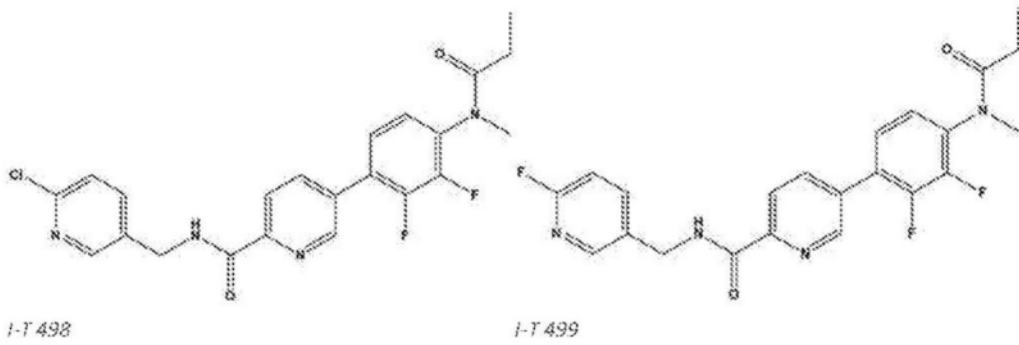
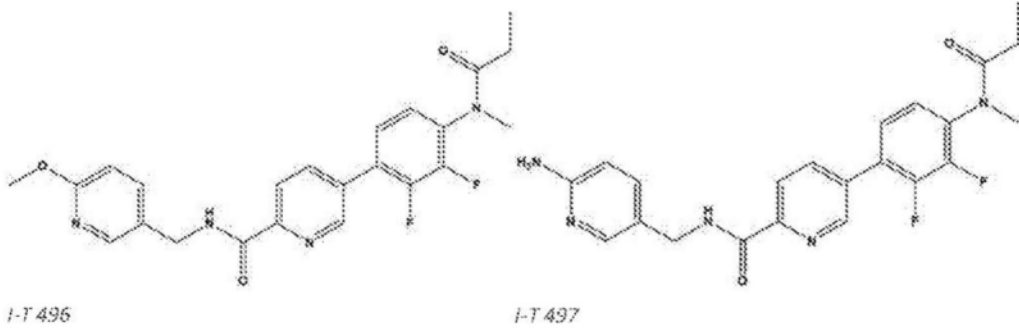


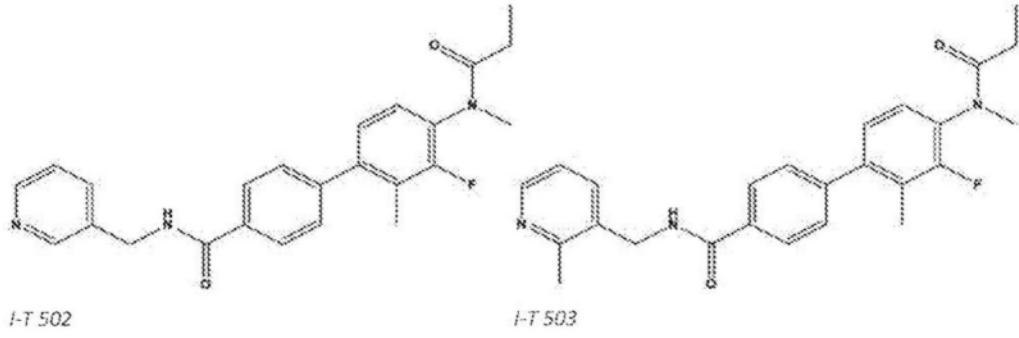
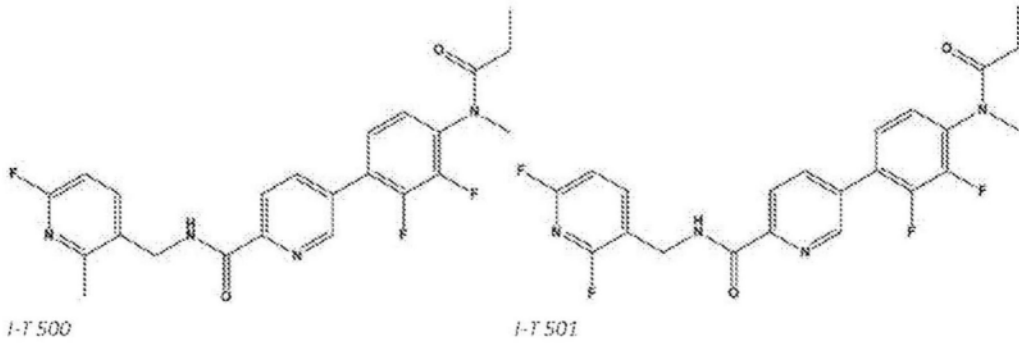
I-T 490

I-T 491

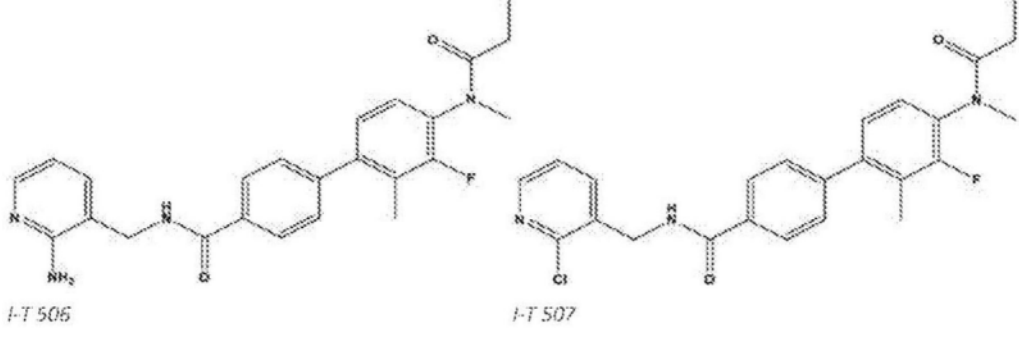
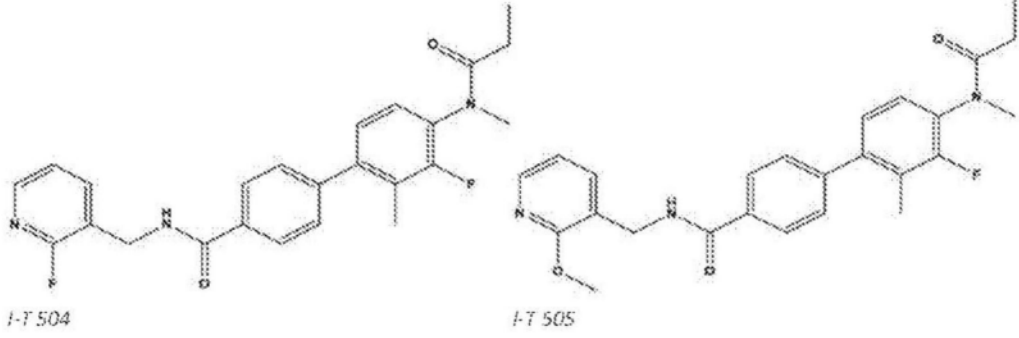


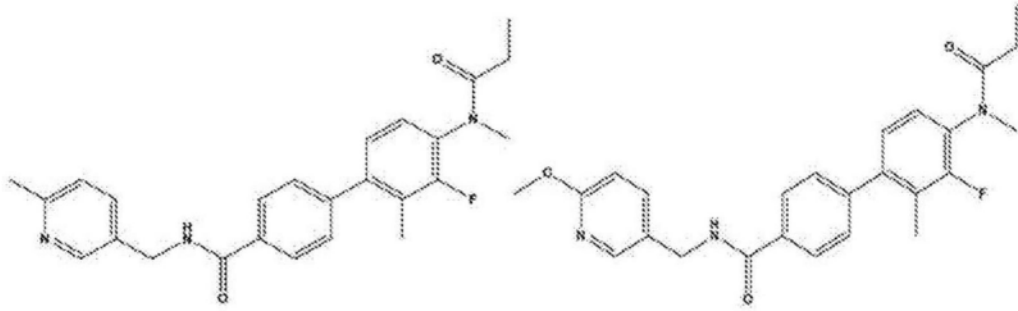
[0418]





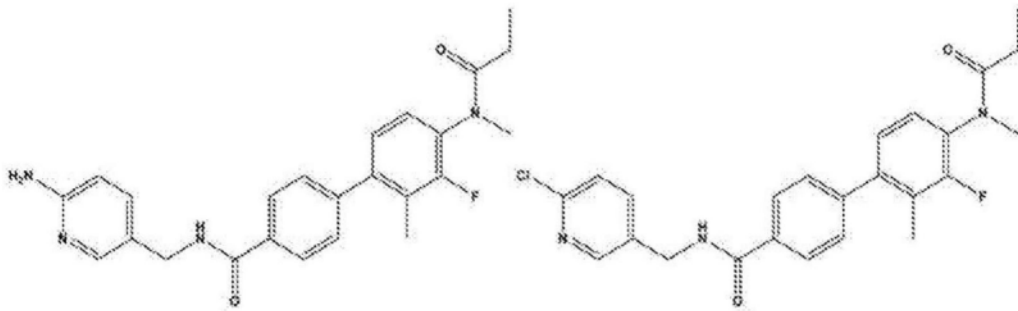
[0419]





I-T 508

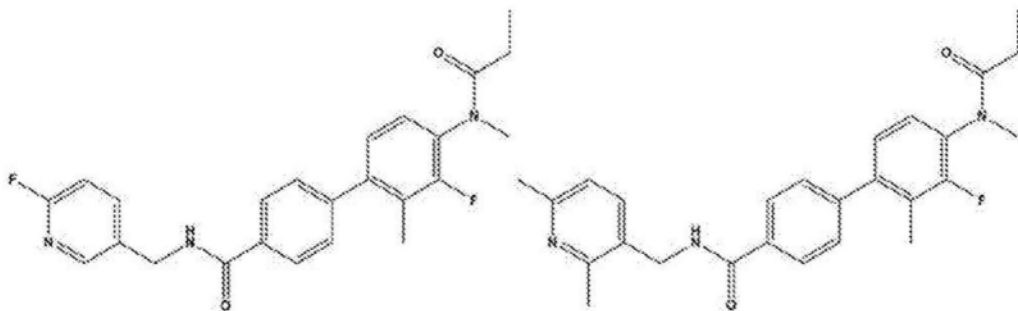
I-T 509



I-T 510

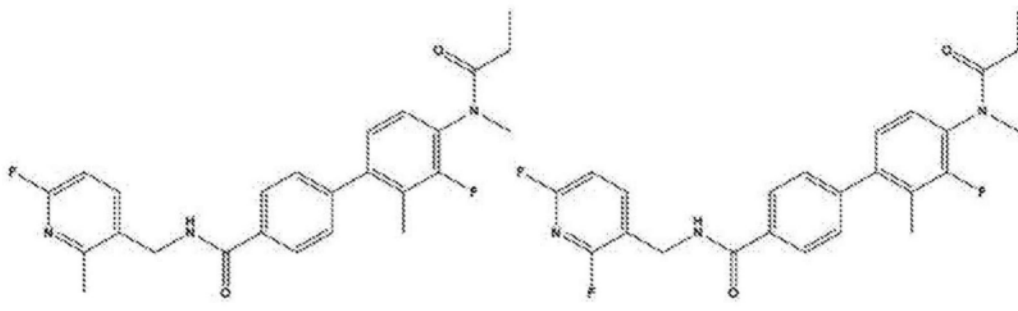
I-T 511

[0420]



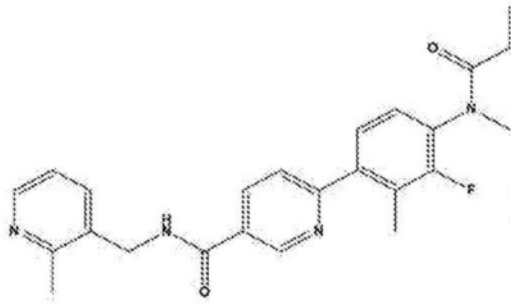
I-T 512

I-T 513

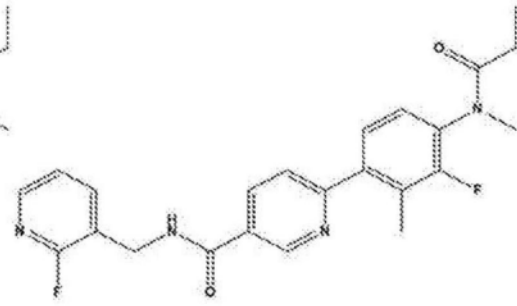


I-T 514

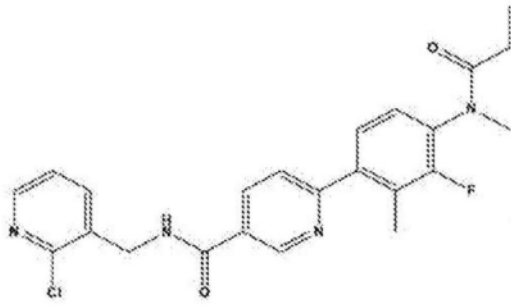
I-T 515



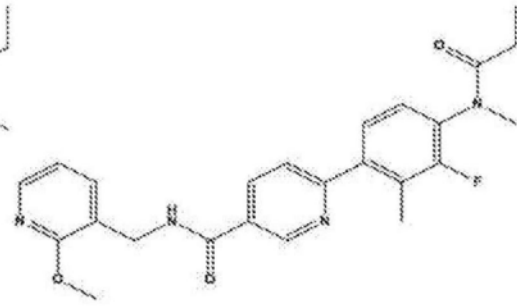
I-T 516



I-T 517

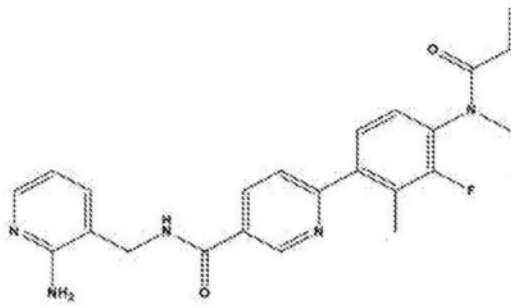


I-T 518

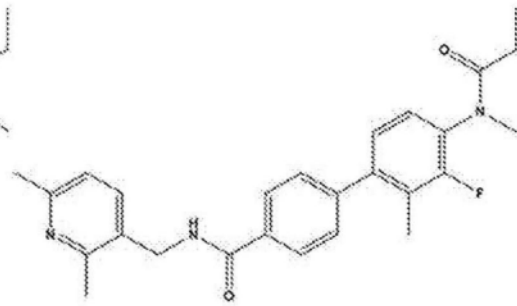


I-T 519

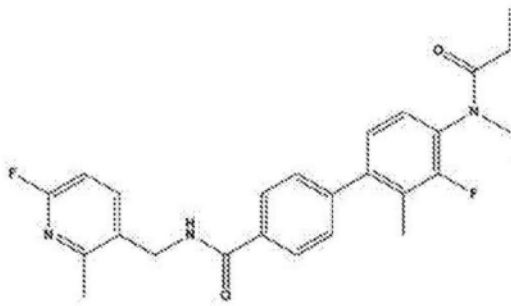
[0421]



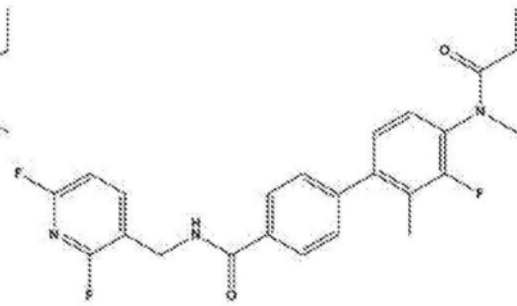
I-T 520



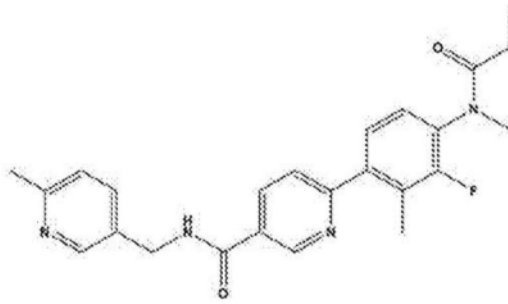
I-T 521



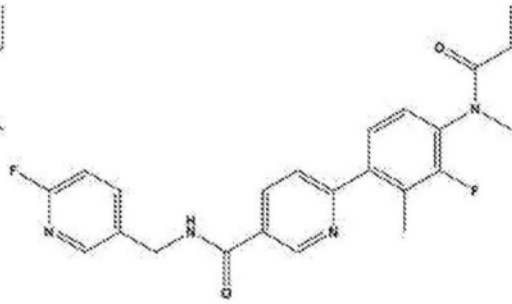
I-T 522



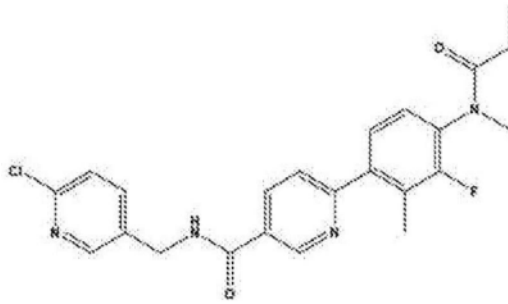
I-T 523



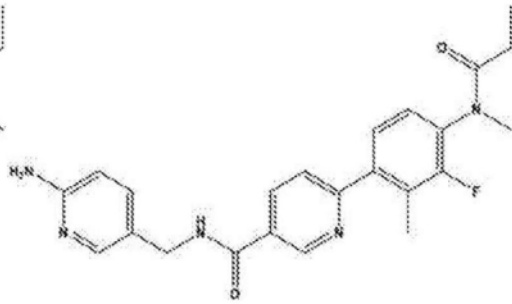
I-T 524



I-T 525

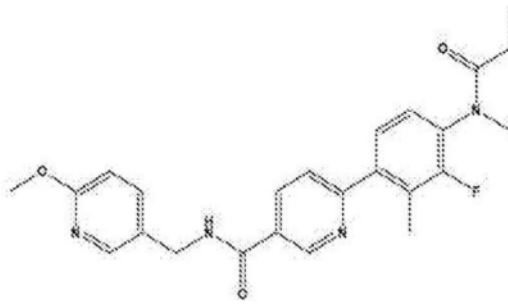


I-T 526

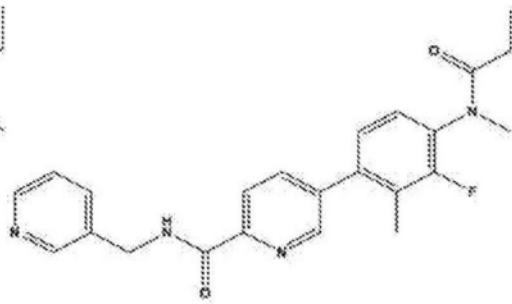


I-T 527

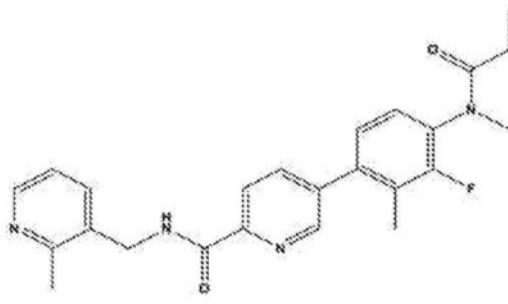
[0422]



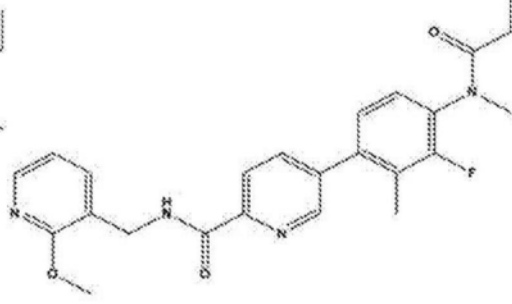
I-T 528



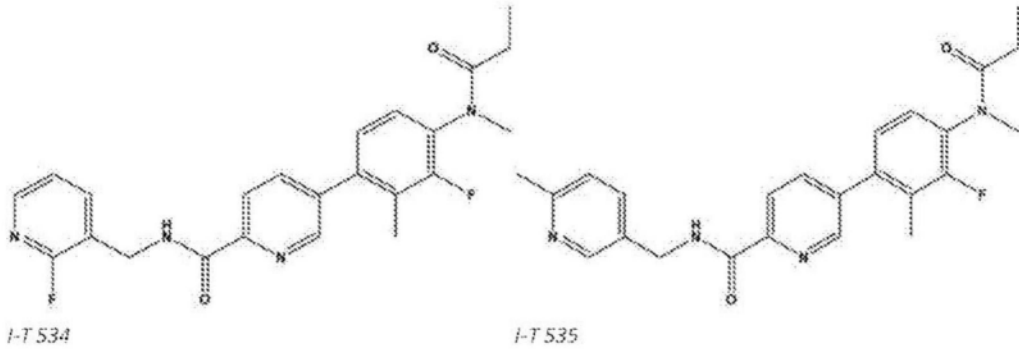
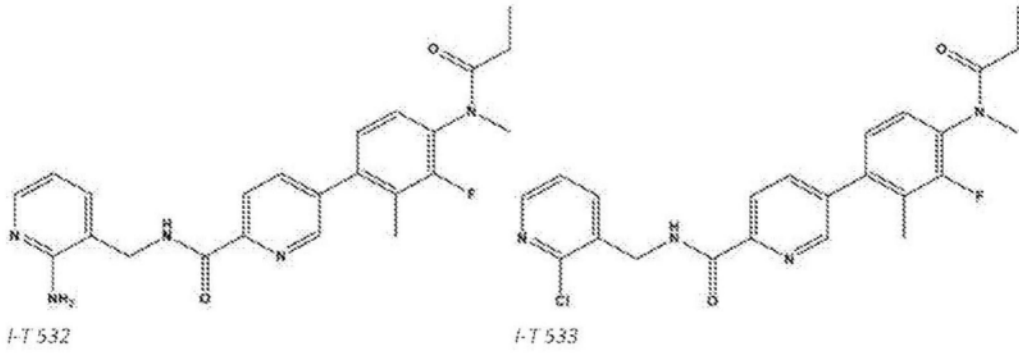
I-T 529



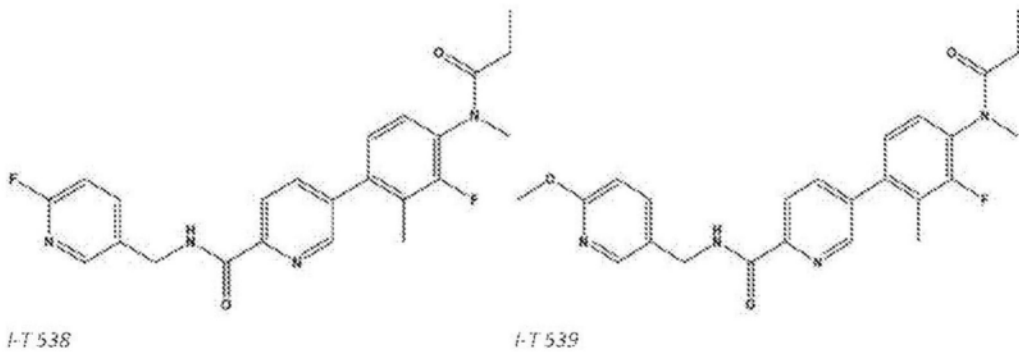
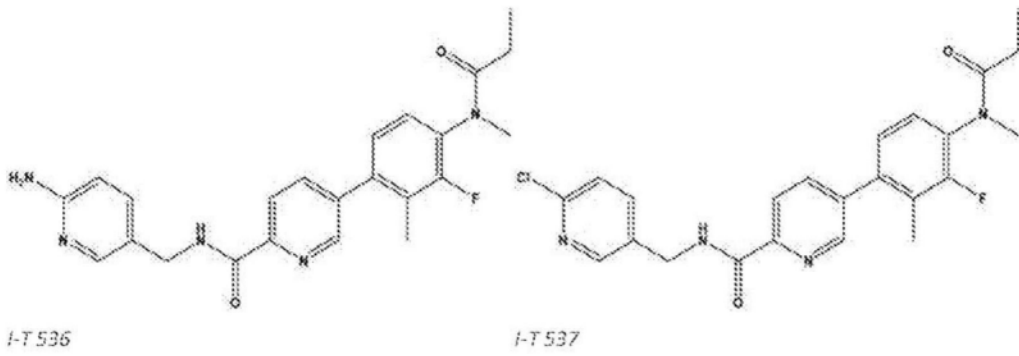
I-T 530

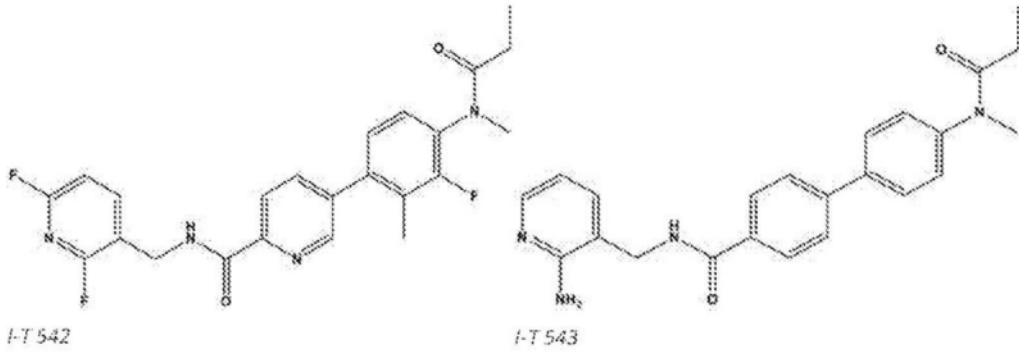
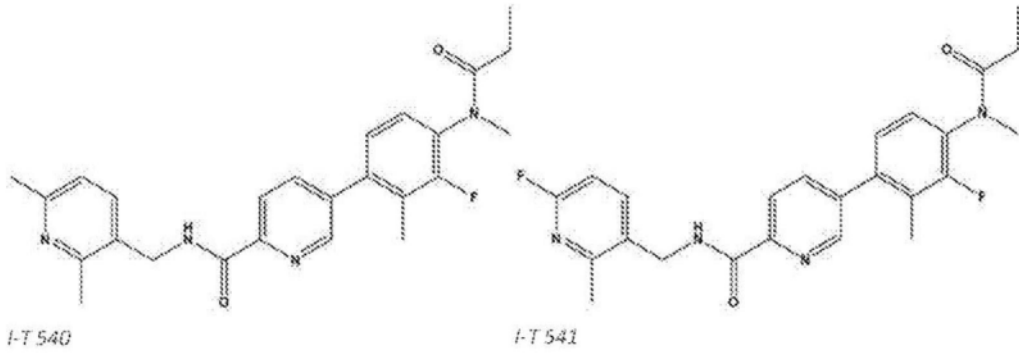


I-T 531

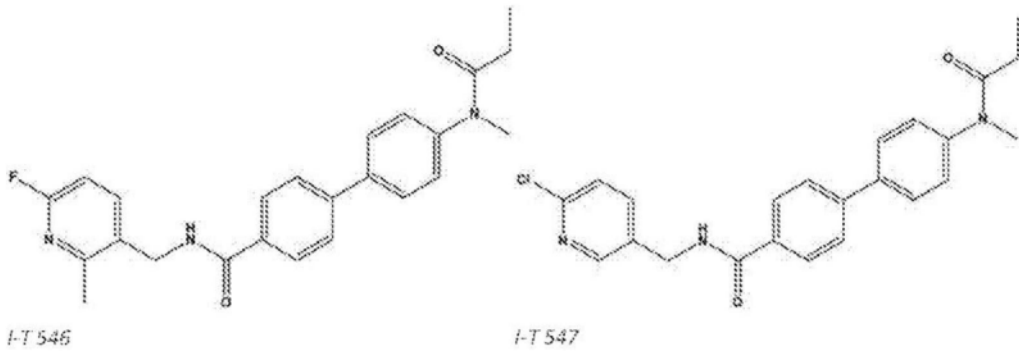
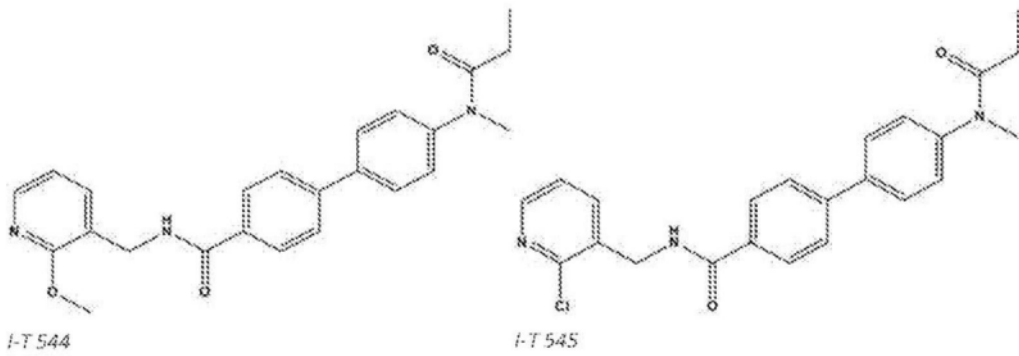


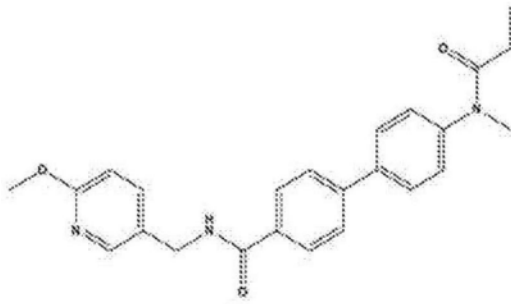
[0423]



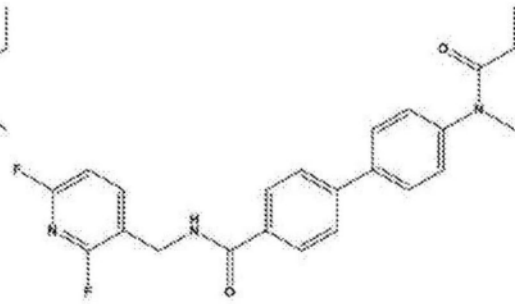


[0424]

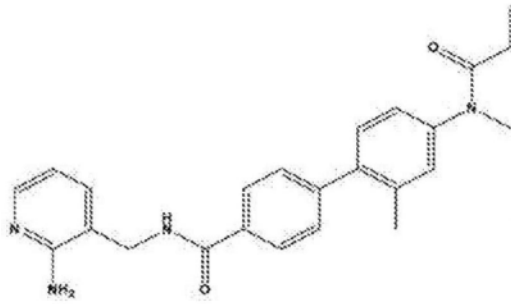




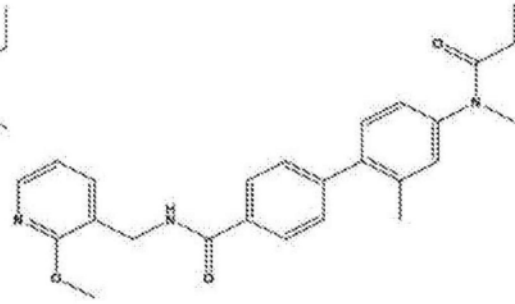
I-T 548



I-T 549

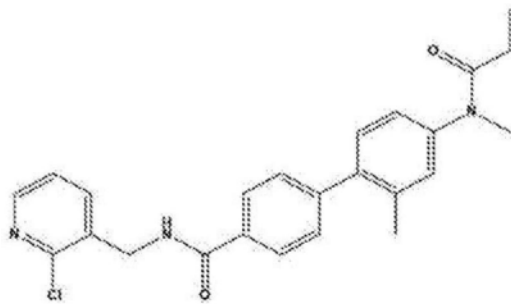


I-T 550

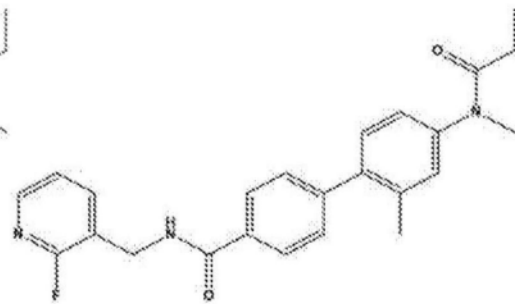


I-T 551

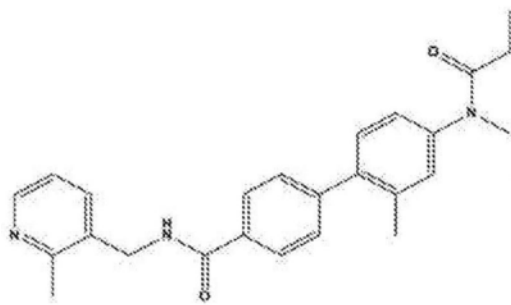
[0425]



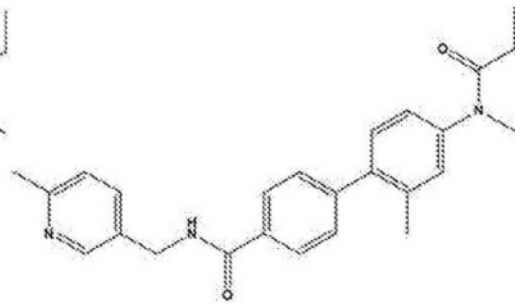
I-T 552



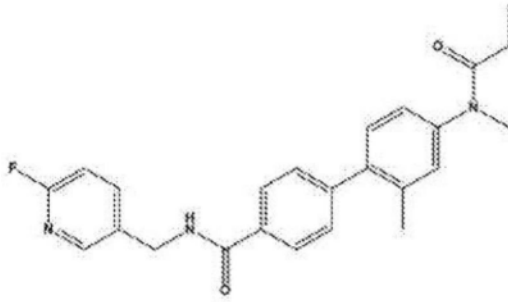
I-T 553



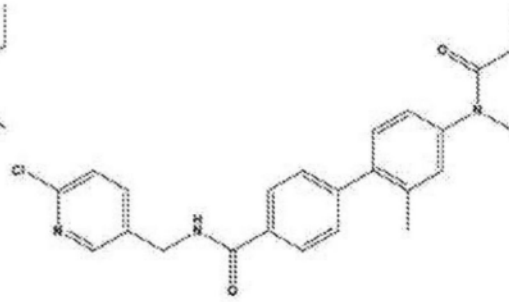
I-T 554



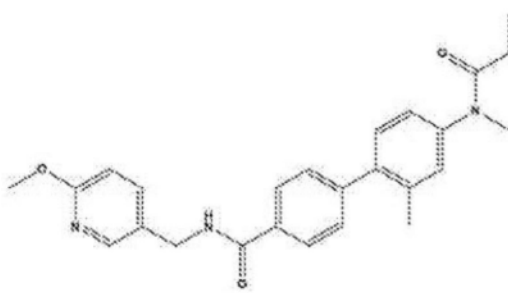
I-T 555



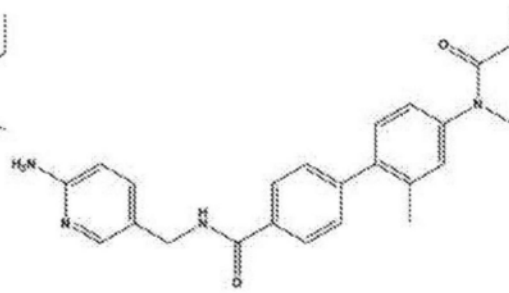
I-T 556



I-T 557

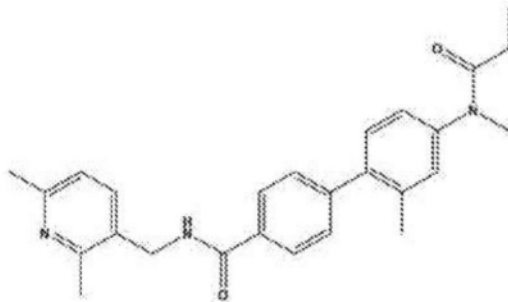


I-T 558

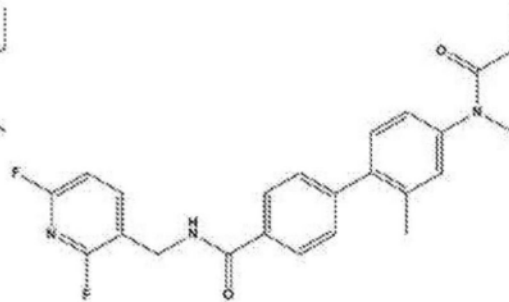


I-T 559

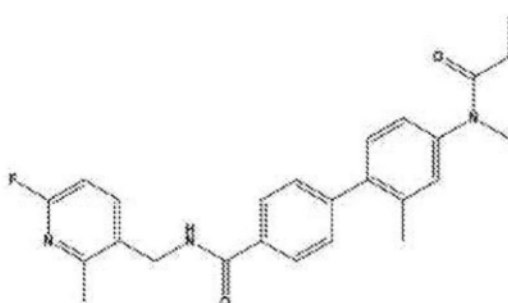
[0426]



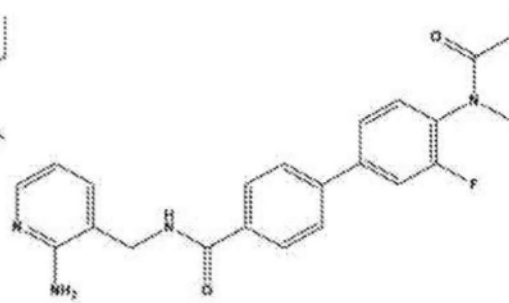
I-T 560



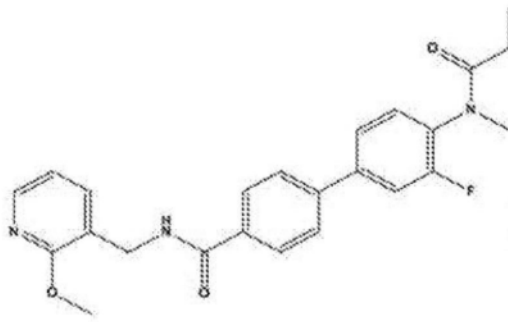
I-T 561



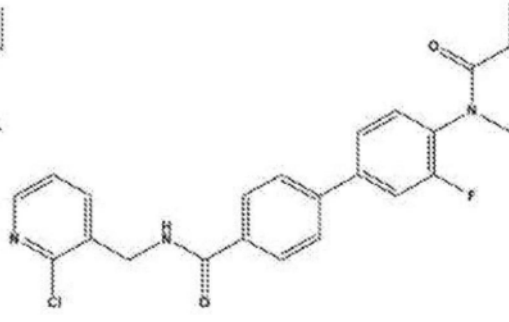
I-T 562



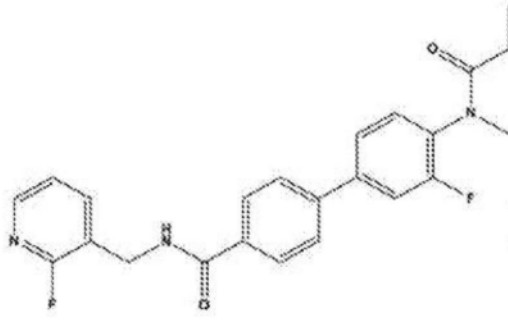
I-T 563



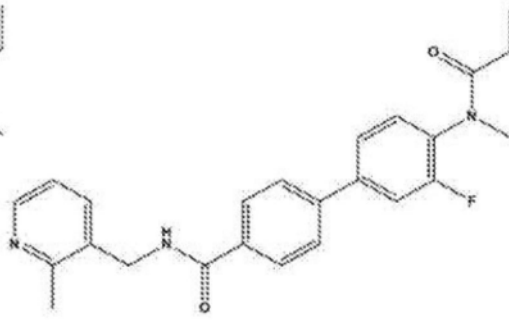
I-T 564



I-T 565

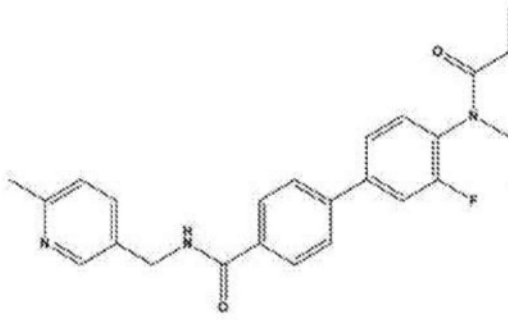


I-T 566

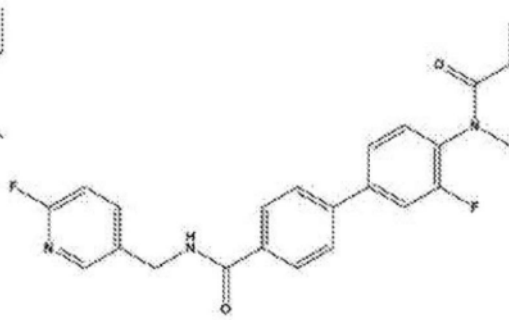


I-T 567

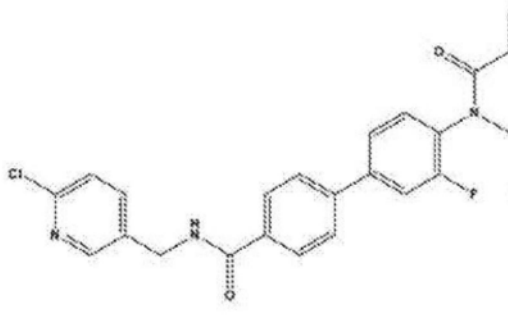
[0427]



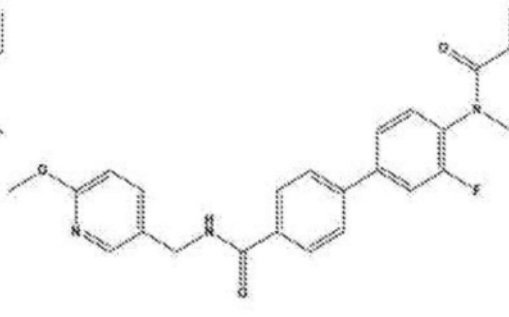
I-T 568



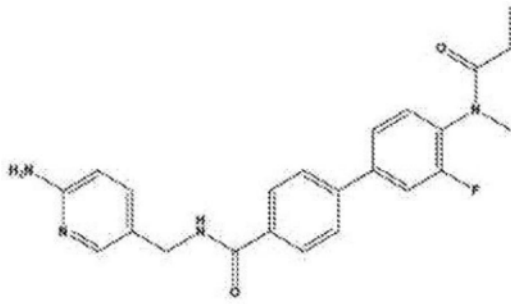
I-T 569



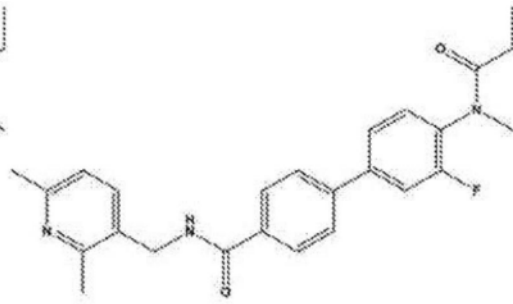
I-T 570



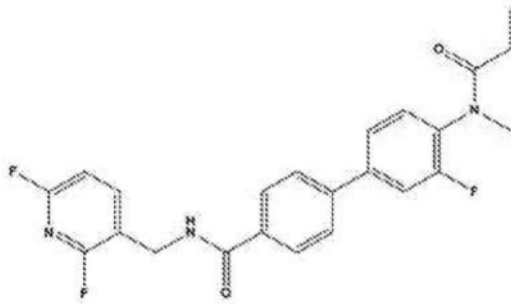
I-T 571



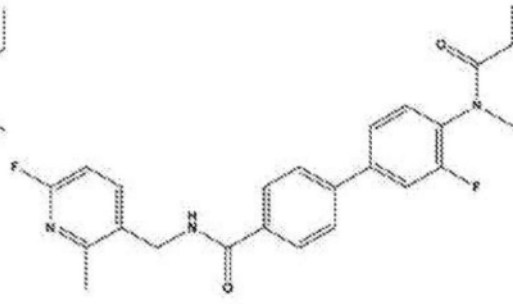
I-T 572



I-T 573

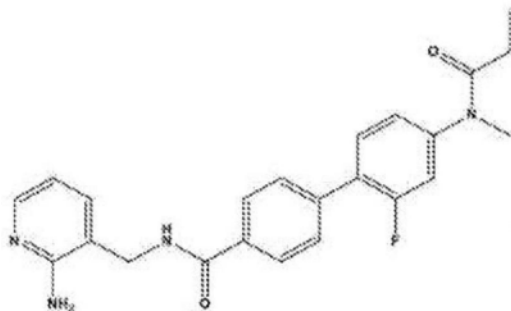


I-T 574

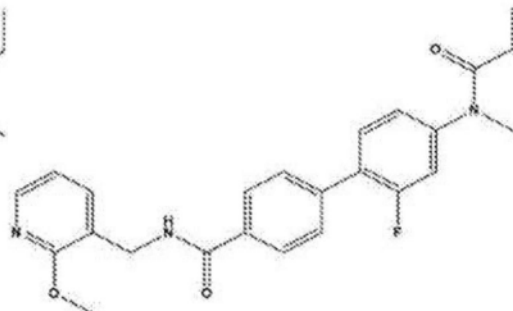


I-T 575

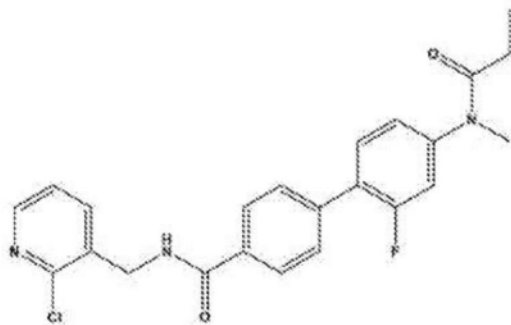
[0428]



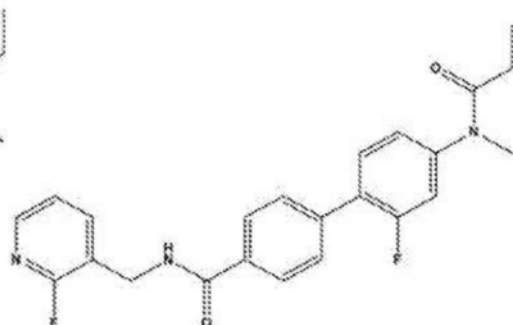
I-T 576



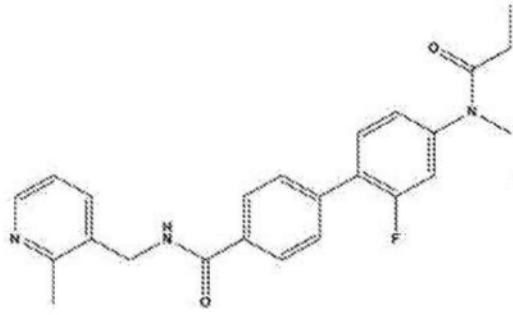
I-T 577



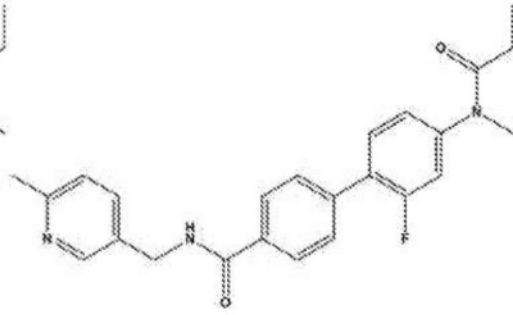
I-T 578



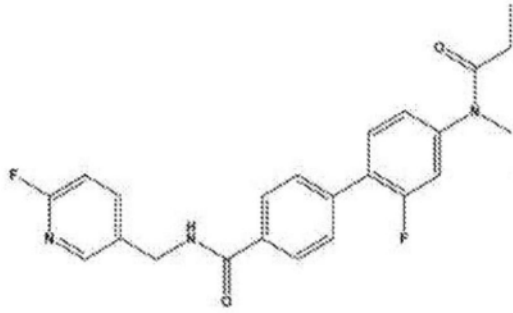
I-T 579



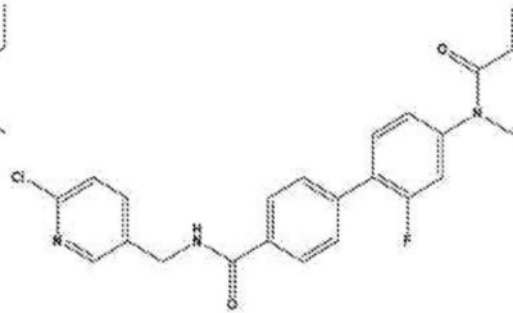
I-T 580



I-T 581

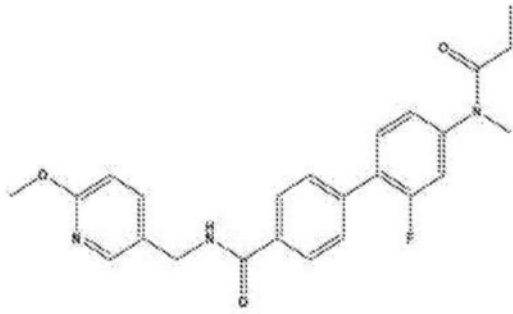


I-T 582

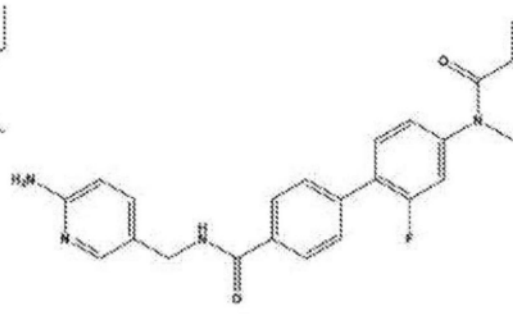


I-T 583

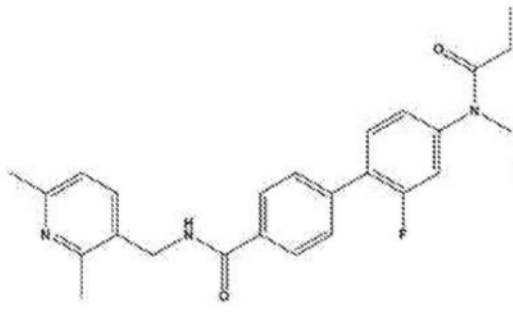
[0429]



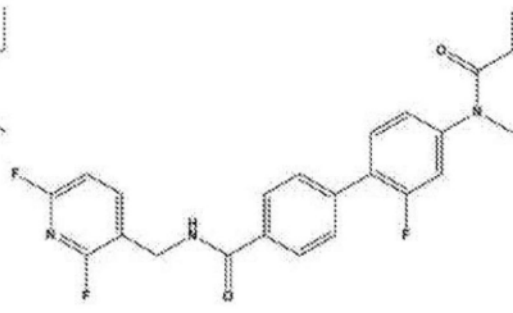
I-T 584



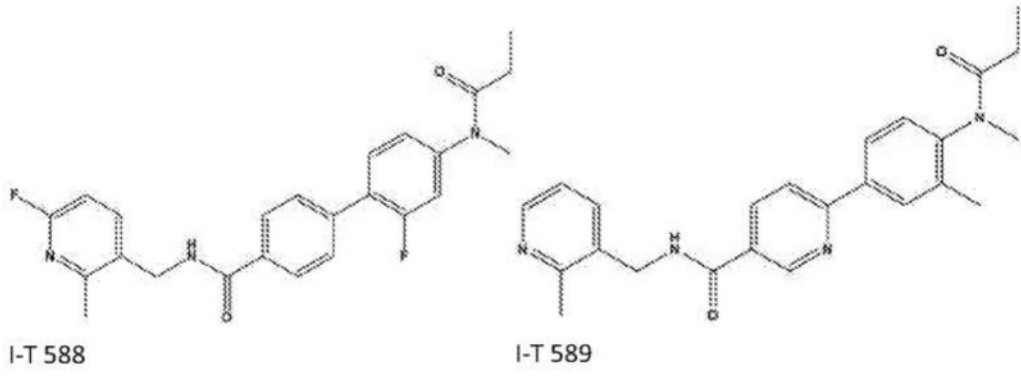
I-T 585



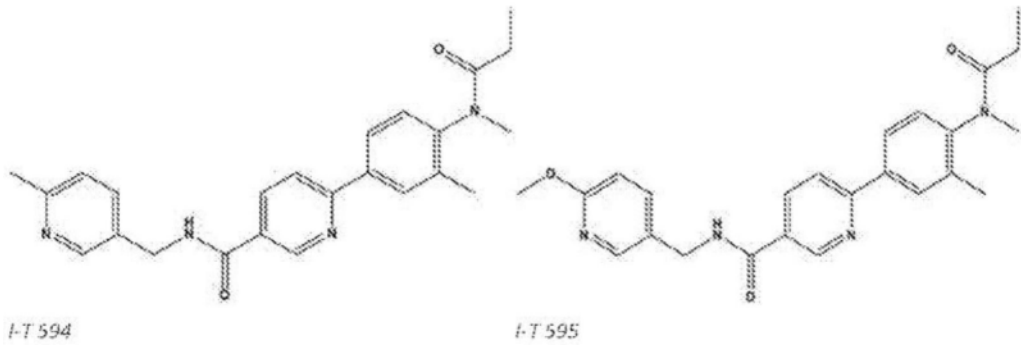
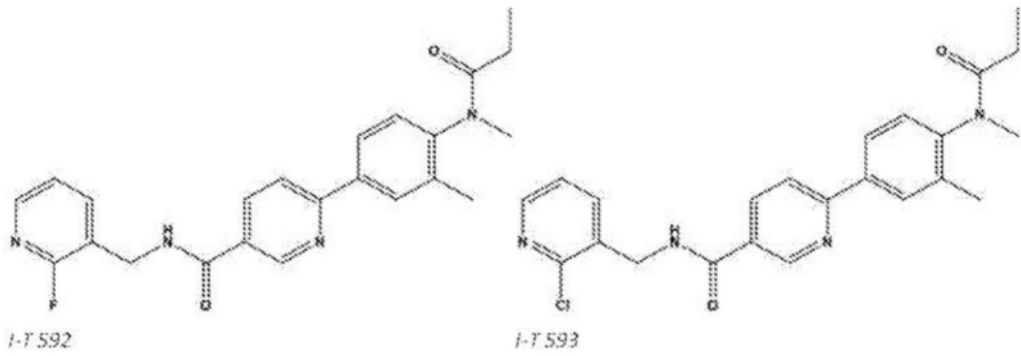
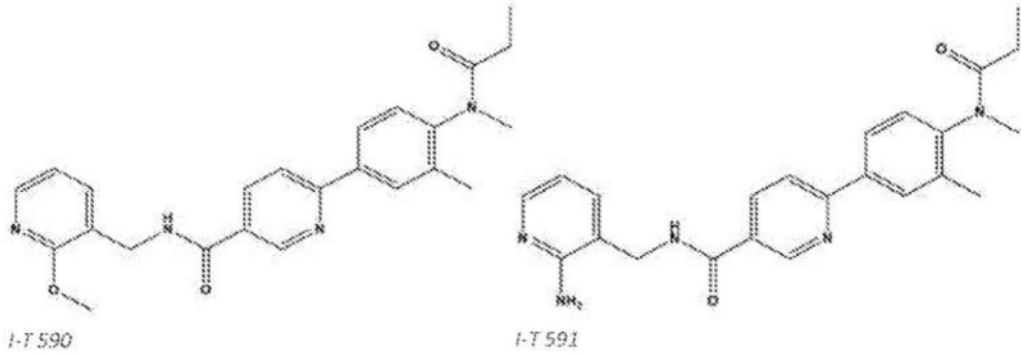
I-T 586

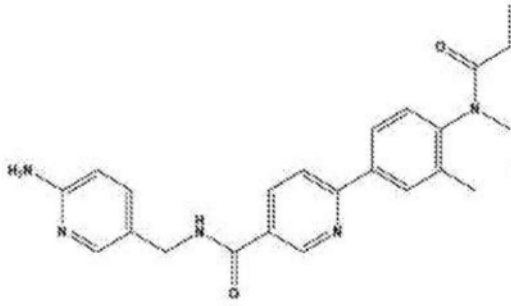


I-T 587

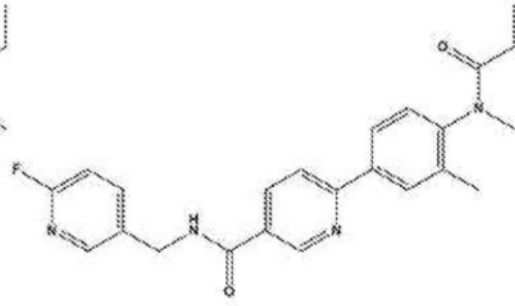


[0430]

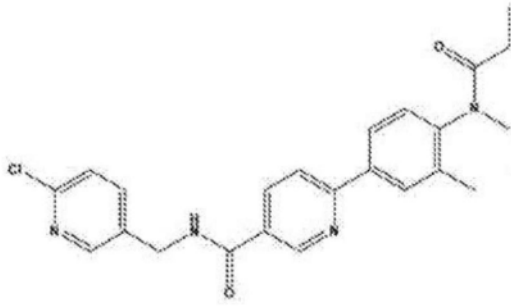




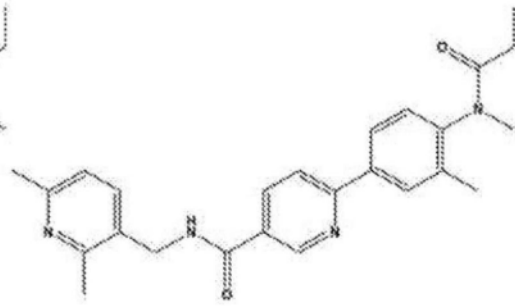
I-T 596



I-T 597

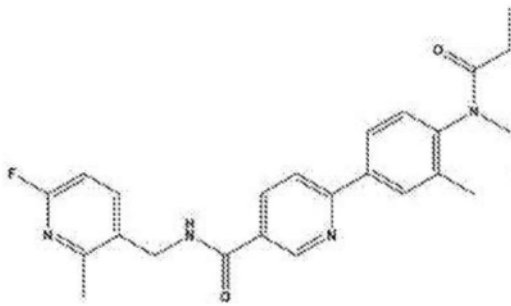


I-T 598

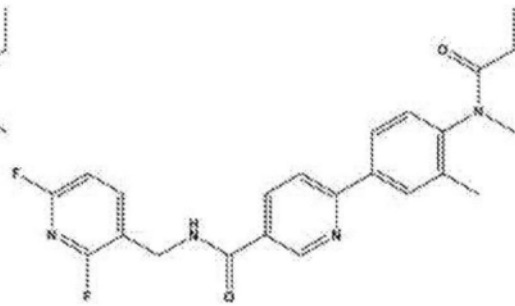


I-T 599

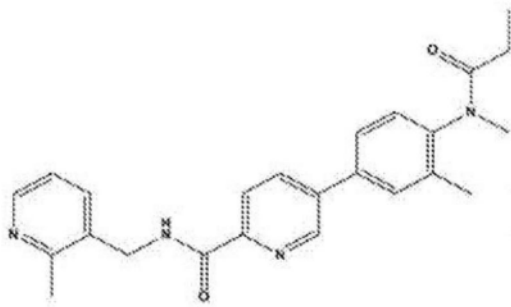
[0431]



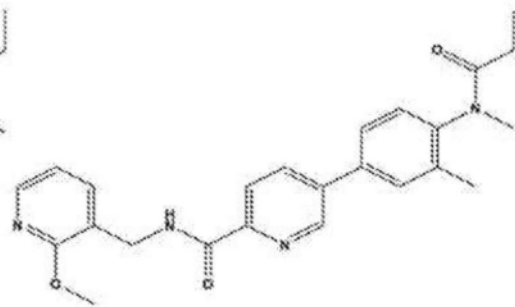
I-T 600



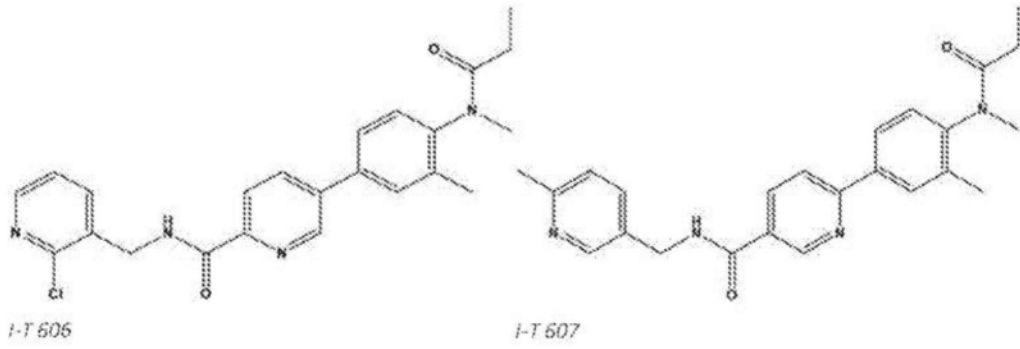
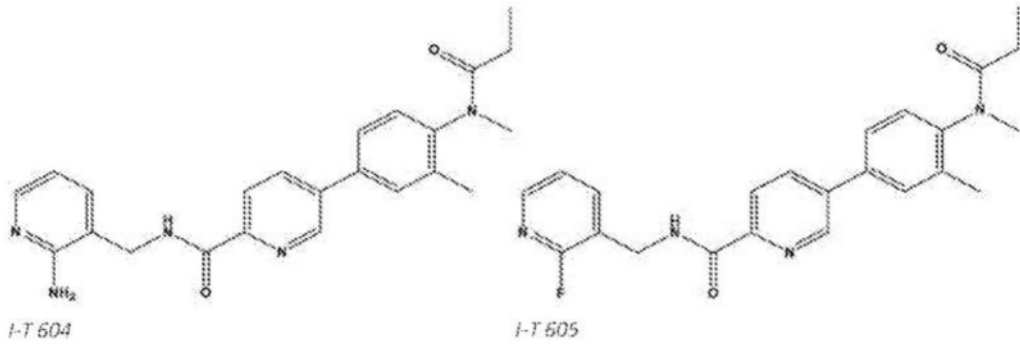
I-T 601



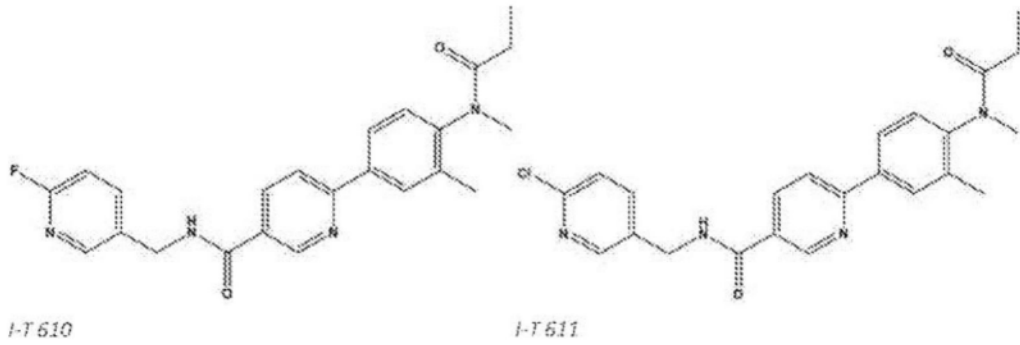
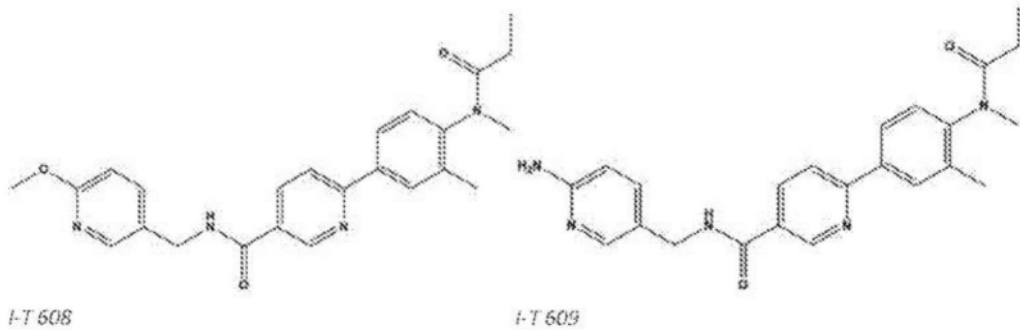
I-T 602

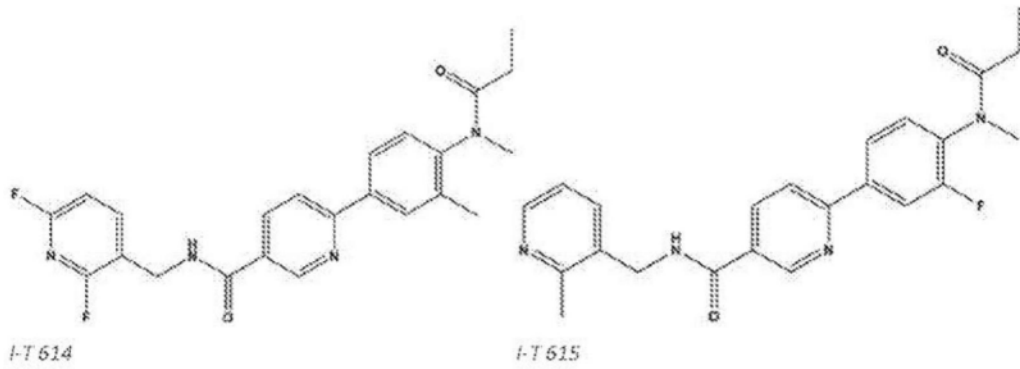
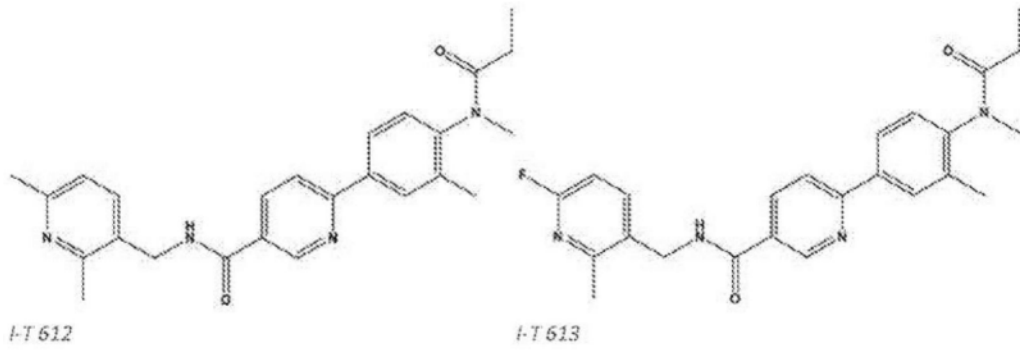


I-T 603

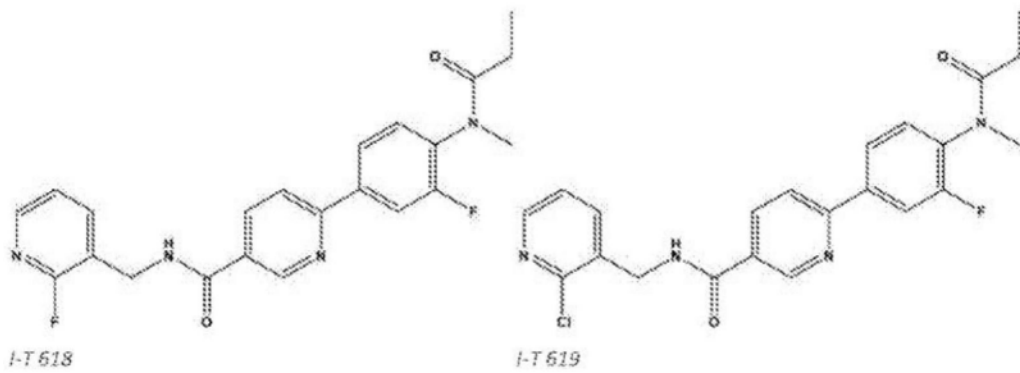
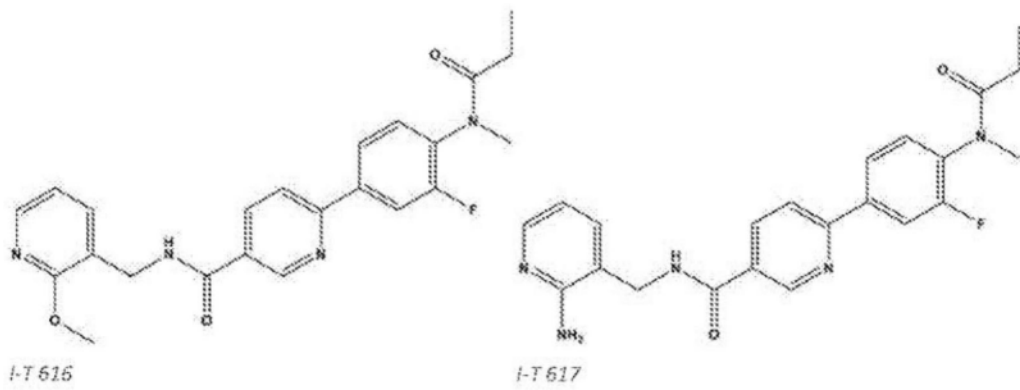


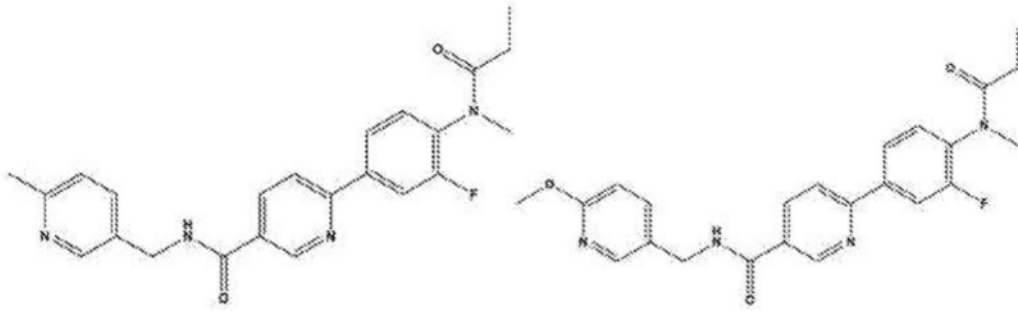
[0432]





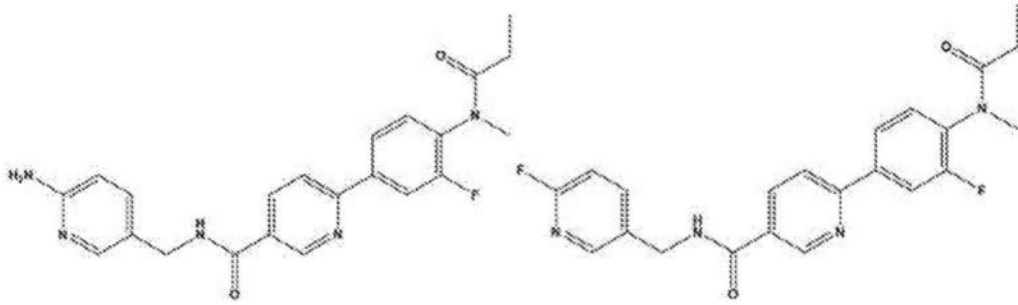
[0433]





I-T 620

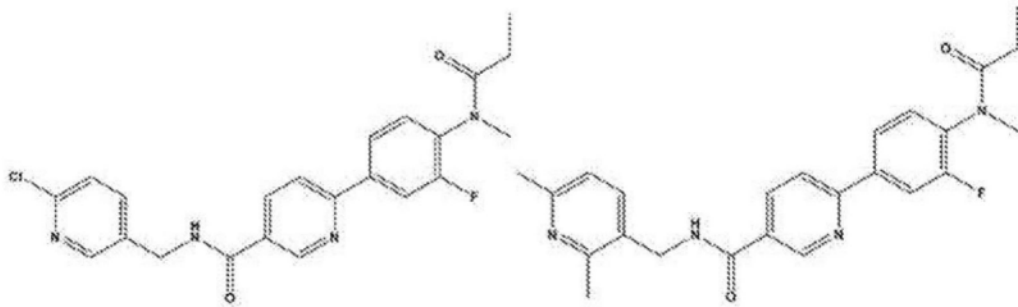
I-T 621



I-T 622

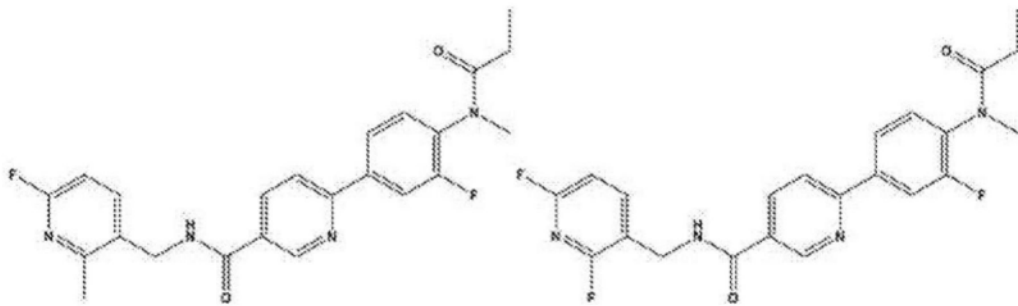
I-T 623

[0434]



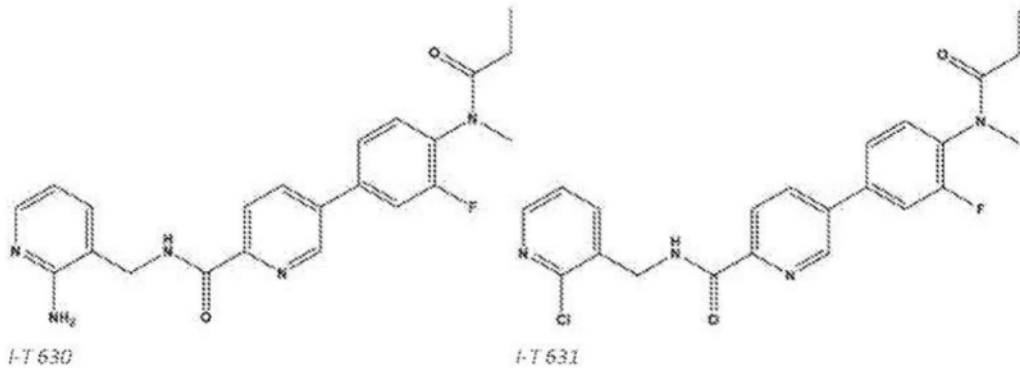
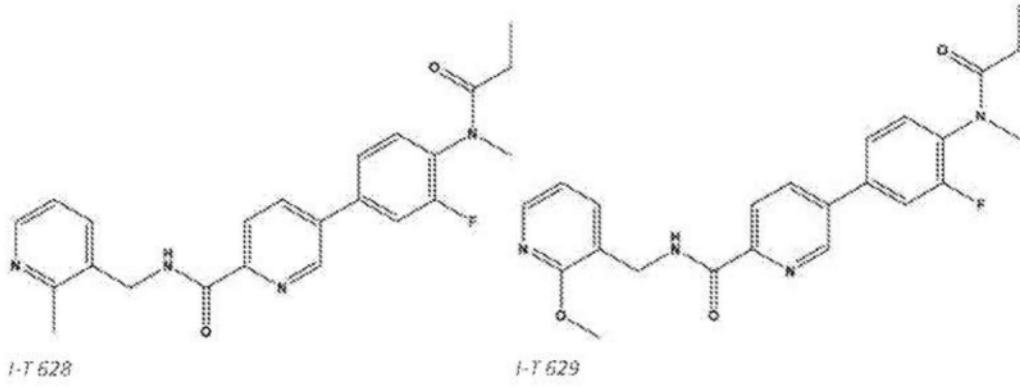
I-T 624

I-T 625

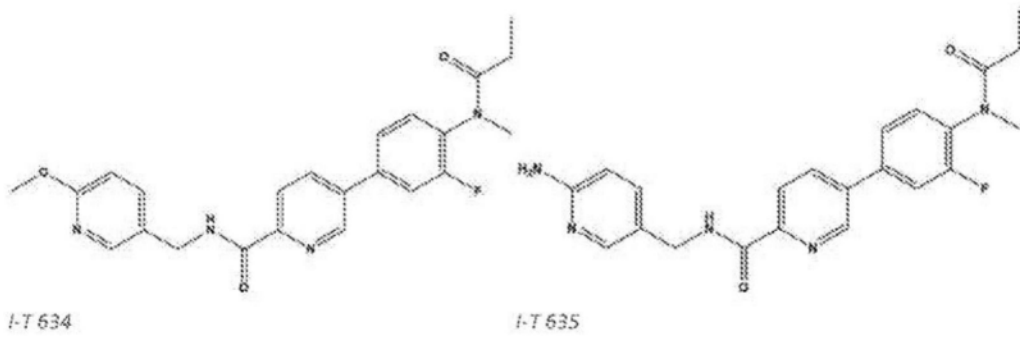
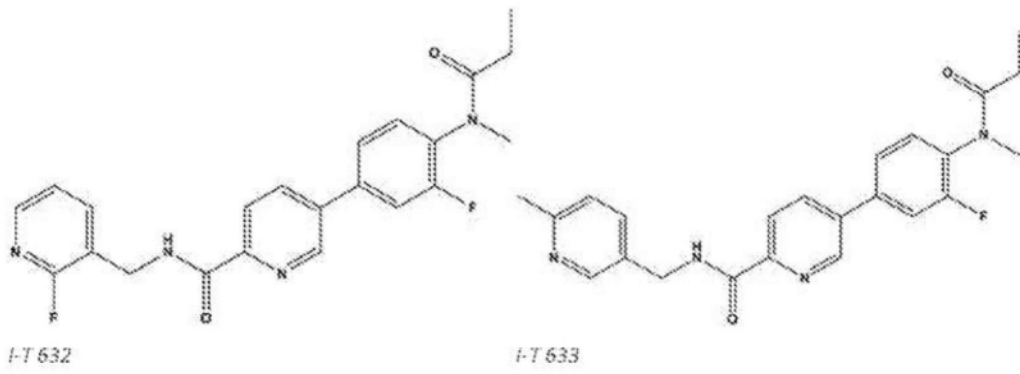


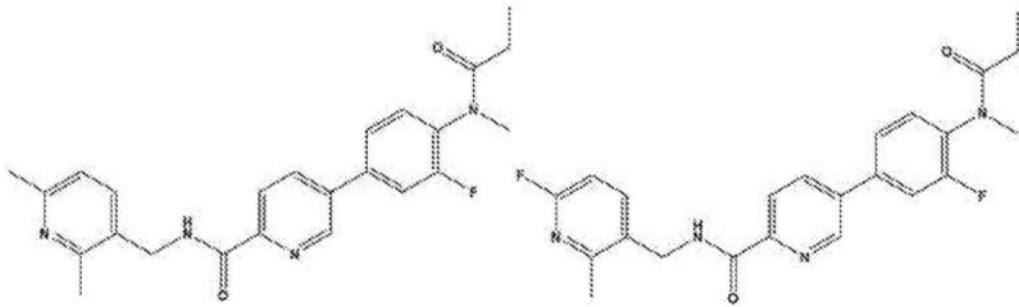
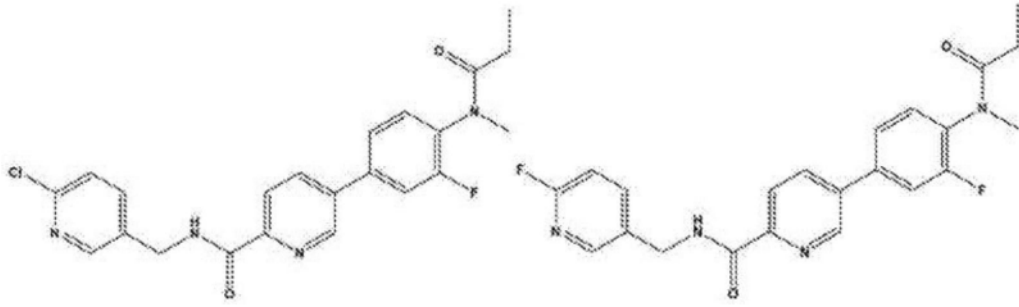
I-T 626

I-T 627

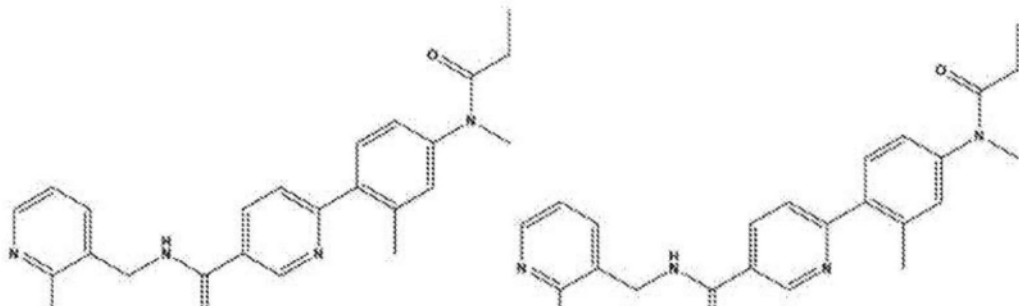
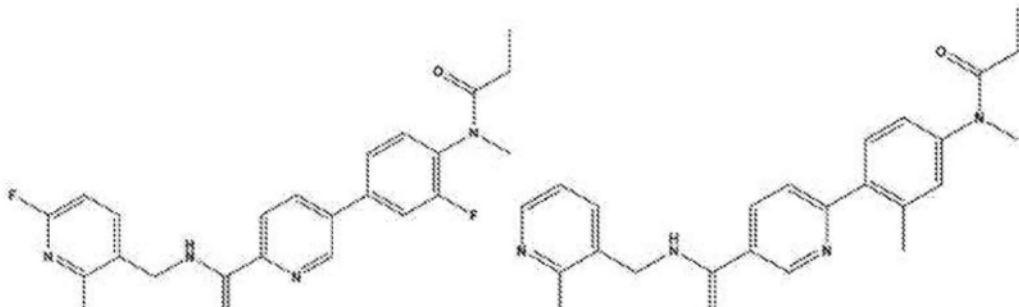


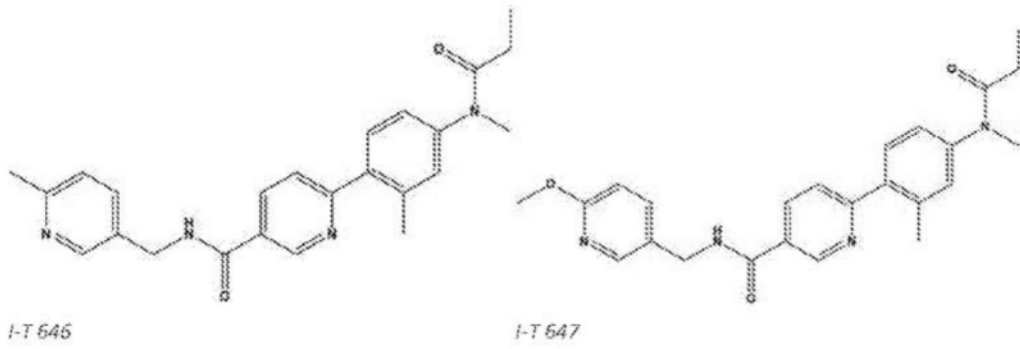
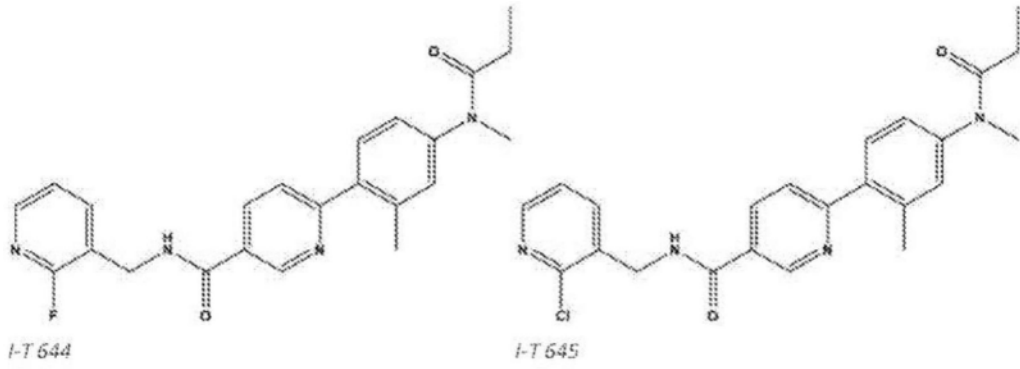
[0435]



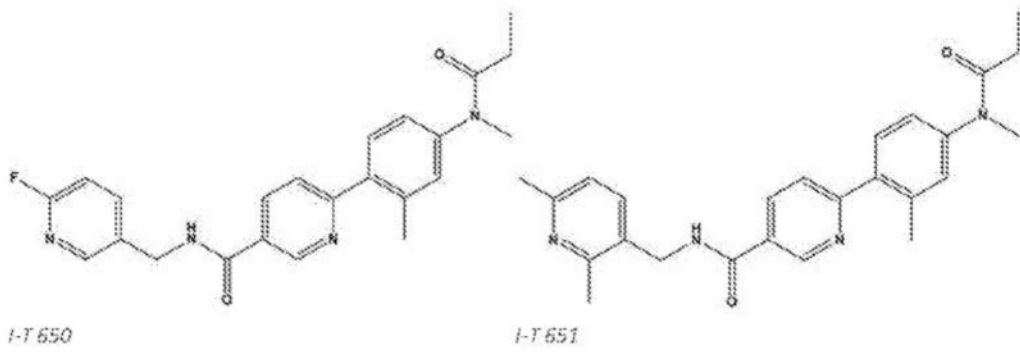
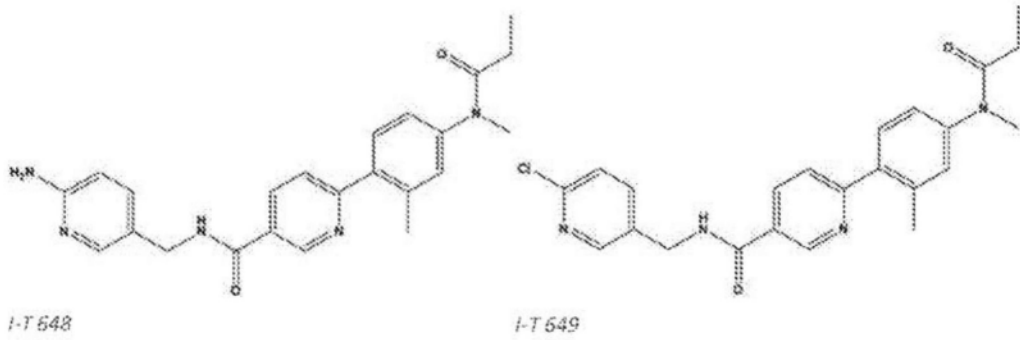


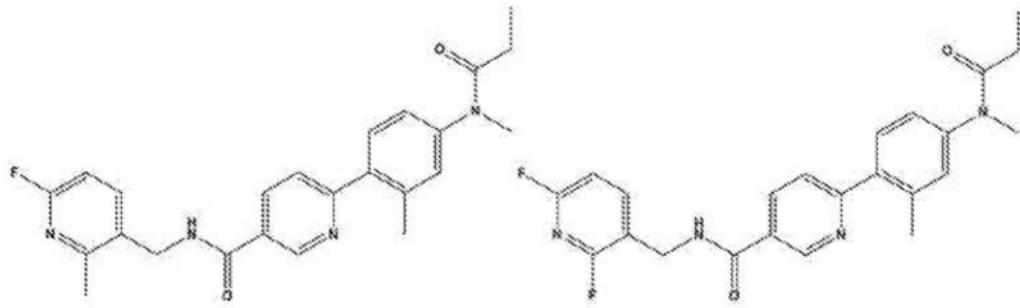
[0436]





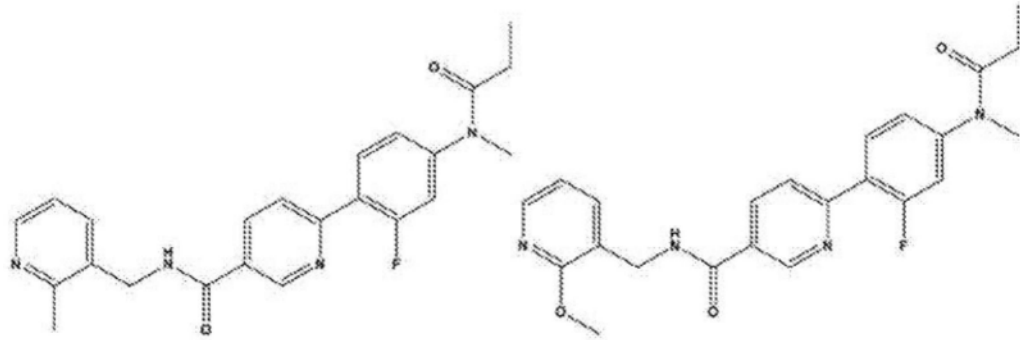
[0437]





I-T 652

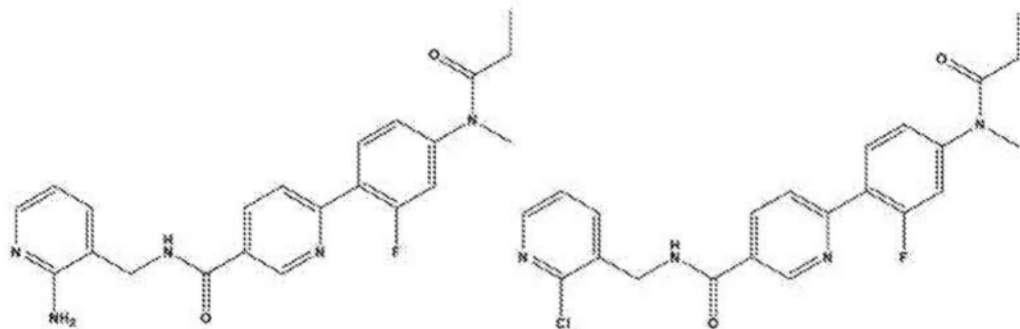
I-T 653



I-T 654

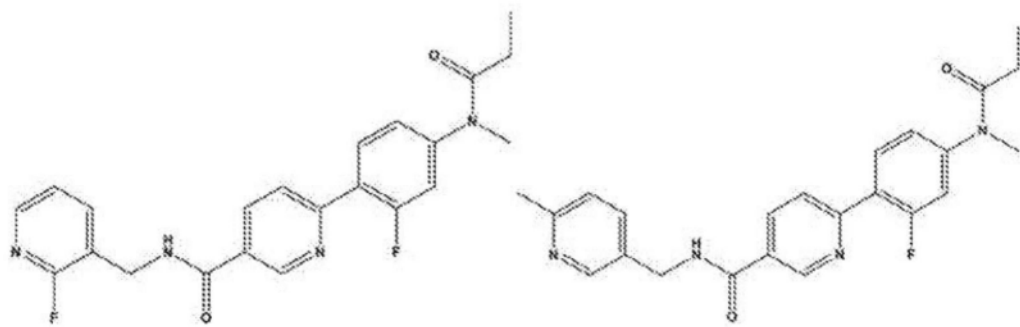
I-T 655

[0438]



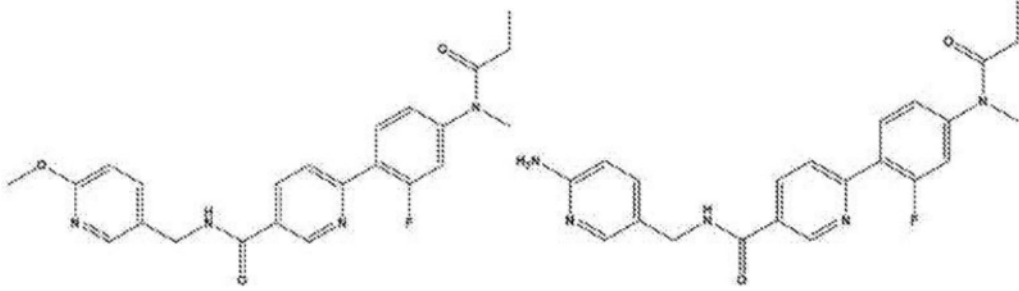
I-T 656

I-T 657



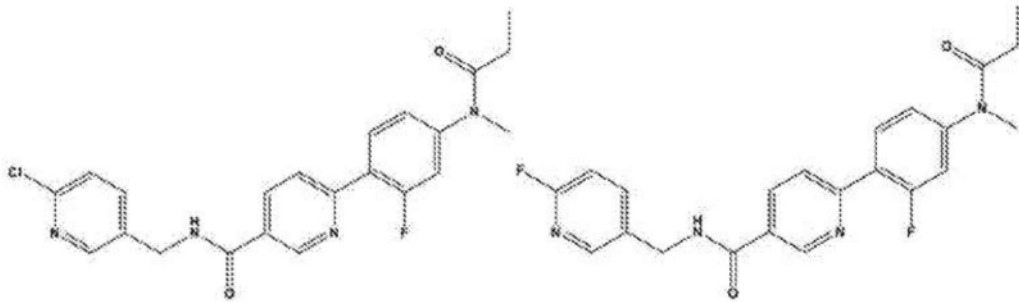
I-T 658

I-T 659



I-T 660

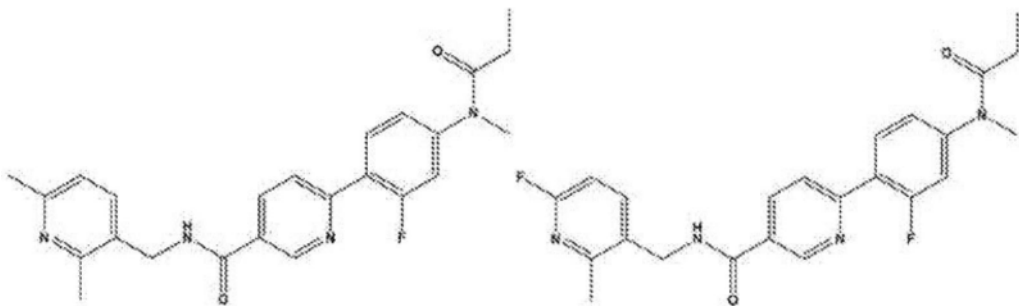
I-T 661



I-T 662

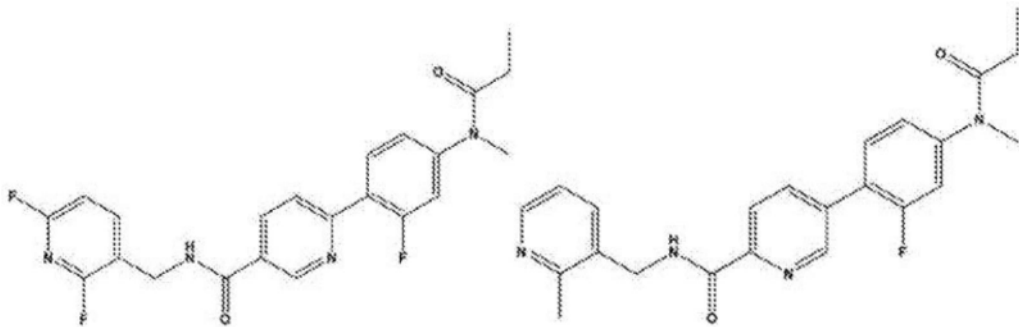
I-T 663

[0439]



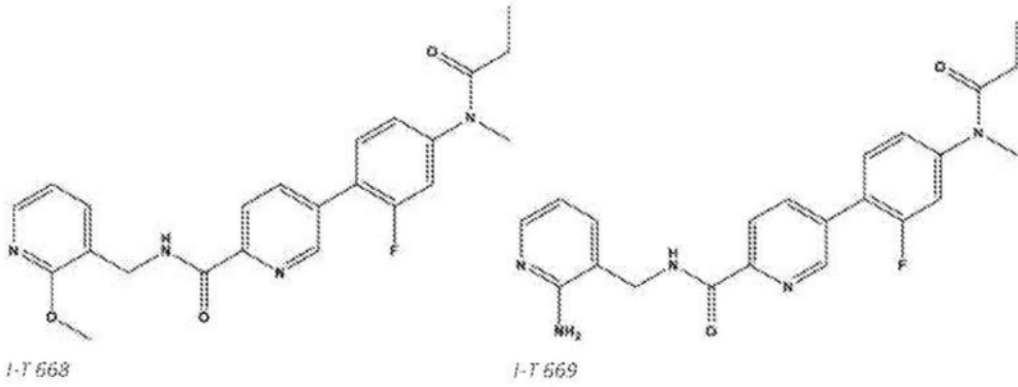
I-T 664

I-T 665

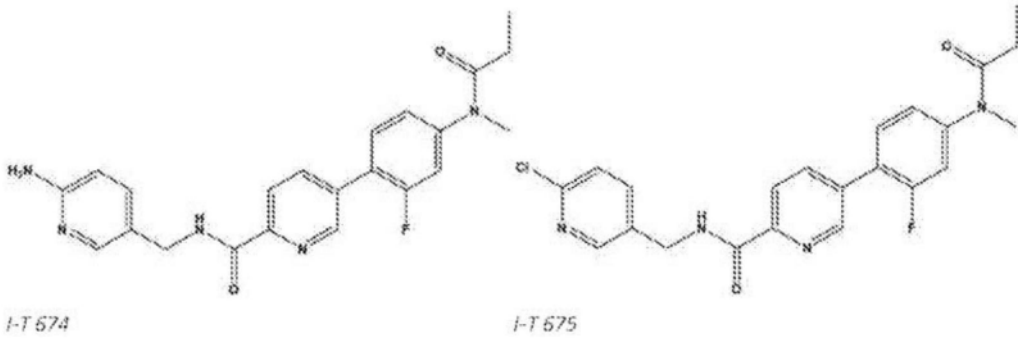
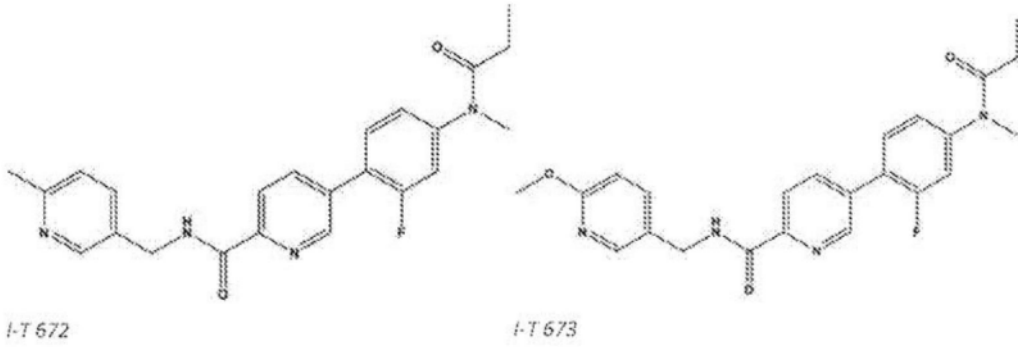
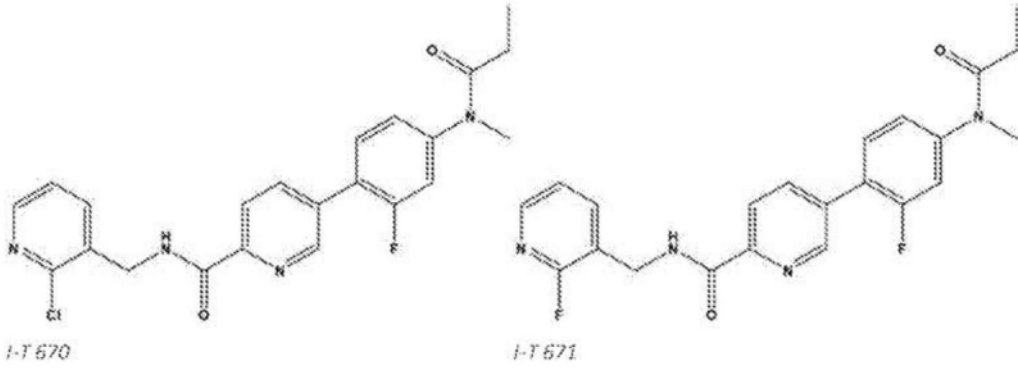


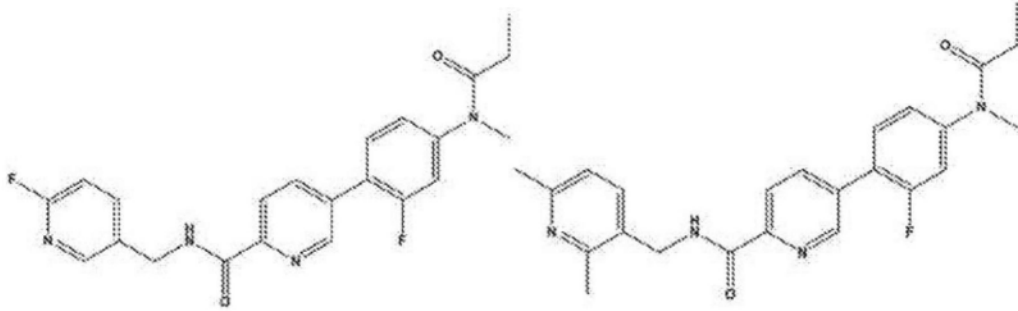
I-T 666

I-T 667



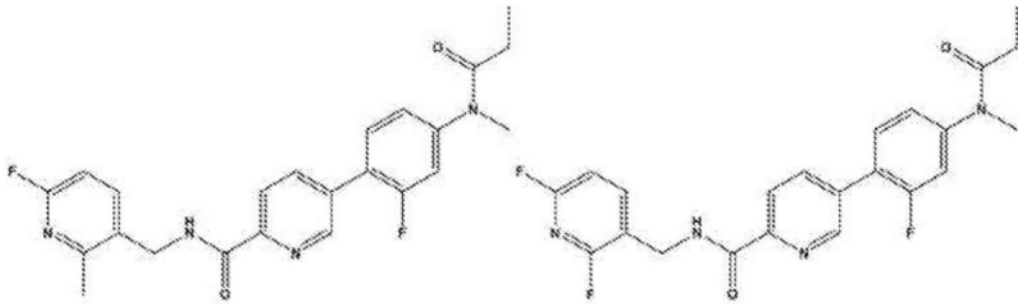
[0440]





I-T 676

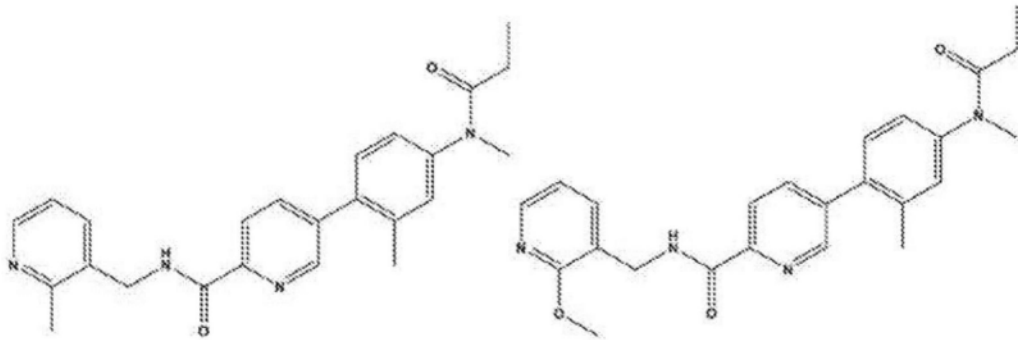
I-T 677



I-T 678

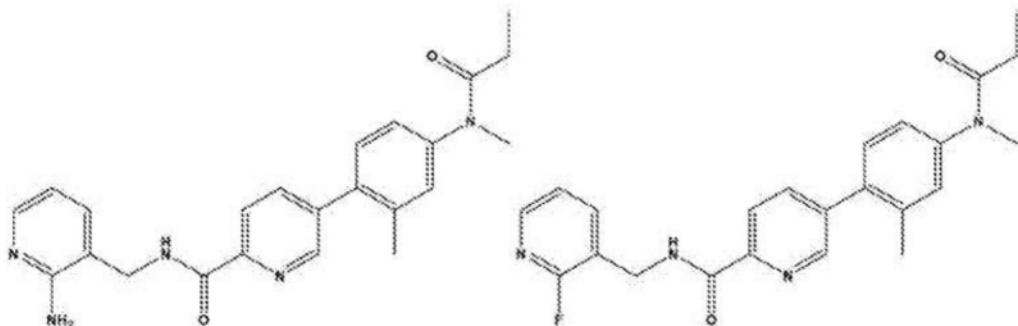
I-T 679

[0441]



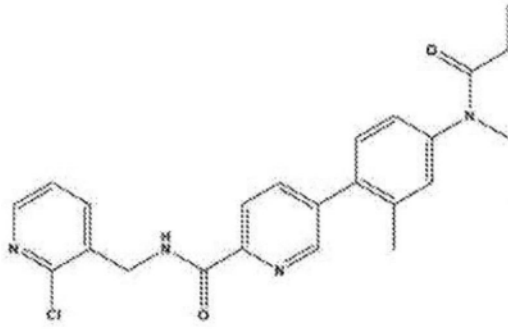
I-T 680

I-T 681

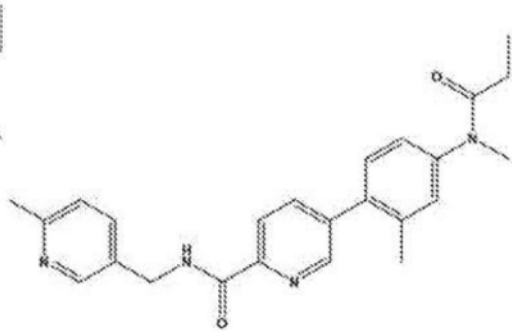


I-T 682

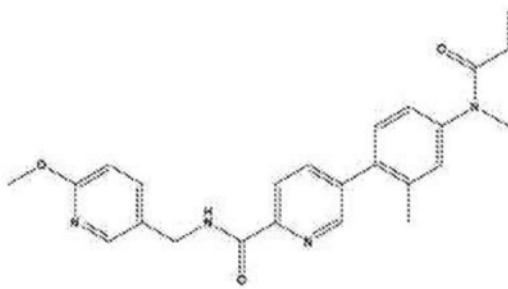
I-T 683



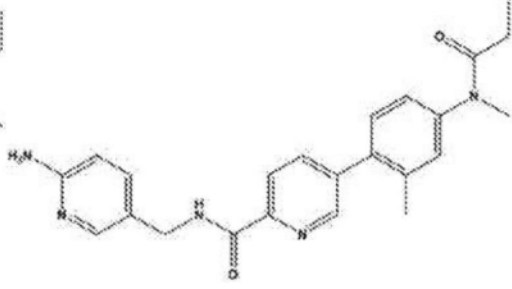
I-T 684



I-T 685

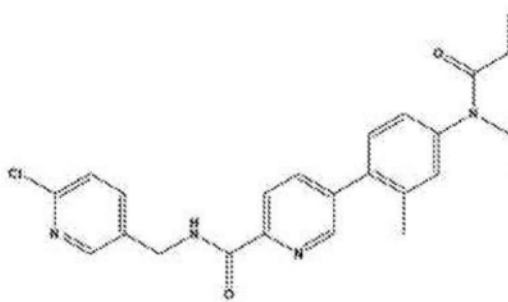


I-T 686

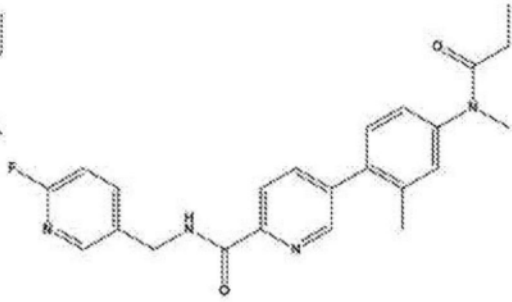


I-T 687

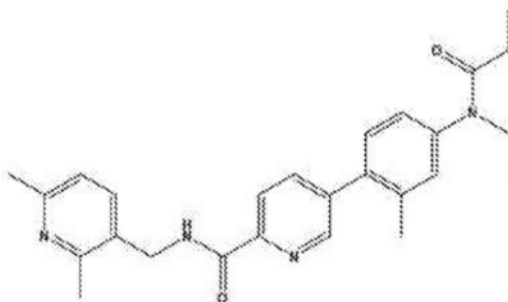
[0442]



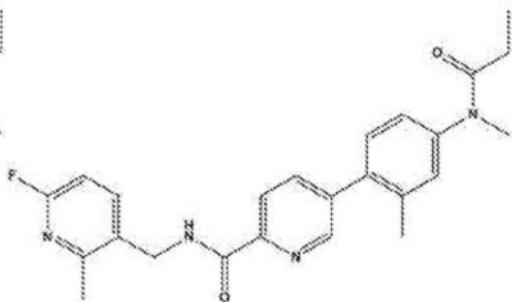
I-T 688



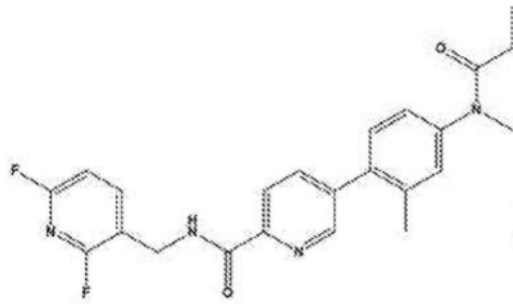
I-T 689



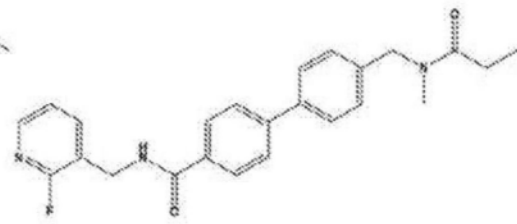
I-T 690



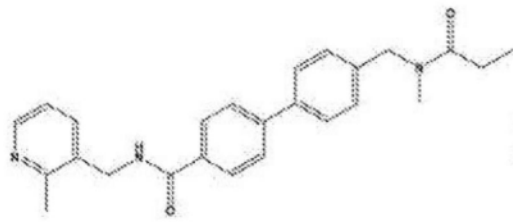
I-T 691



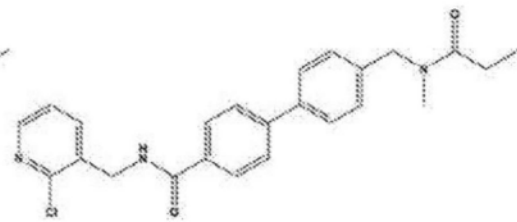
I-T 692



I-T 693

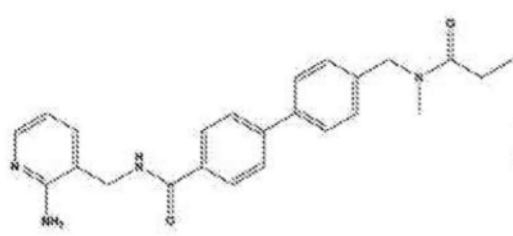


I-T 694

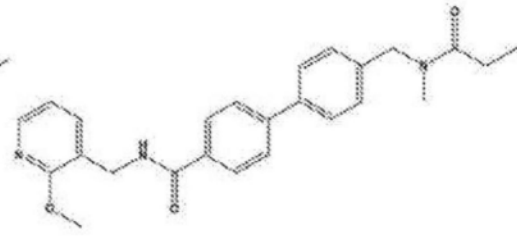


I-T 695

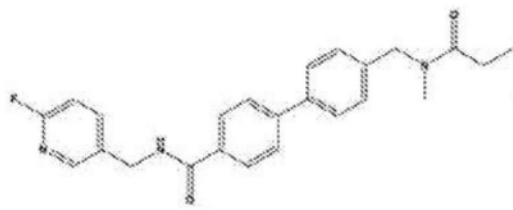
[0443]



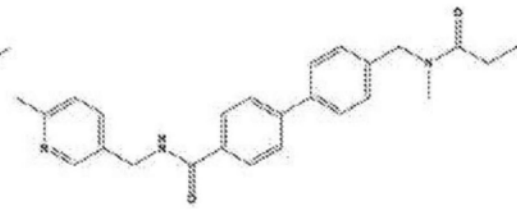
I-T 696



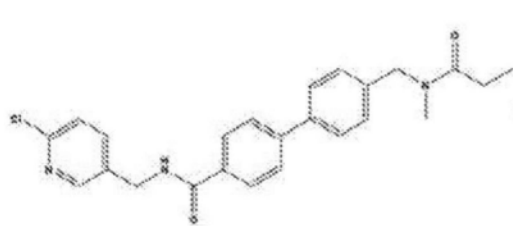
I-T 697



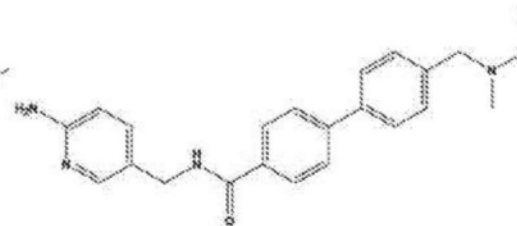
I-T 698



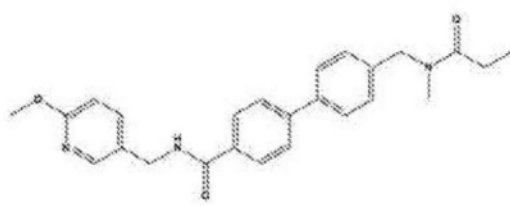
I-T 699



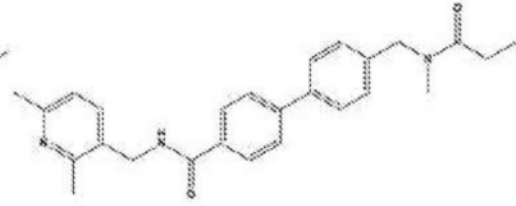
I-T 700



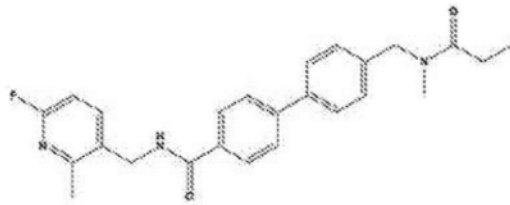
I-T 701



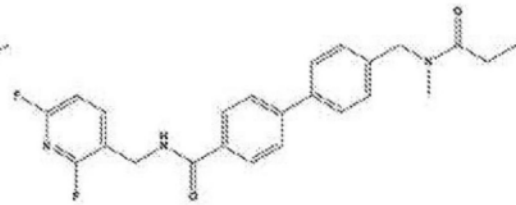
I-T 702



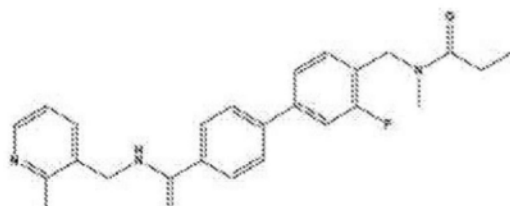
I-T 703



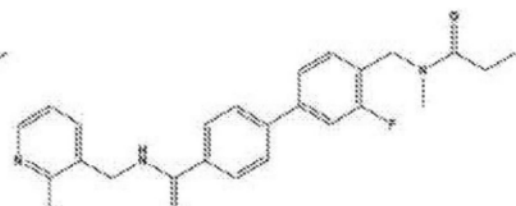
I-T 704



I-T 705

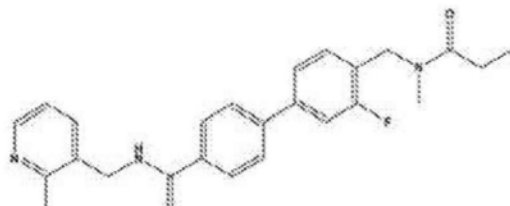


I-T 706

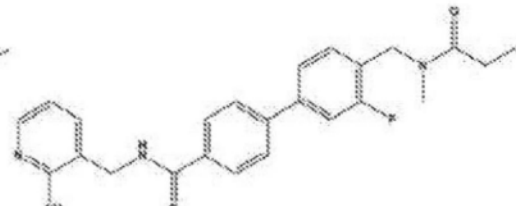


I-T 707

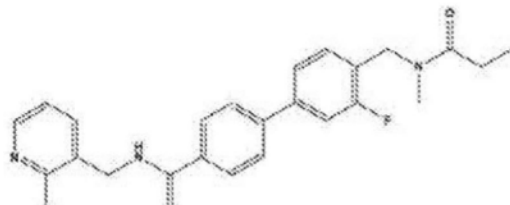
[0444]



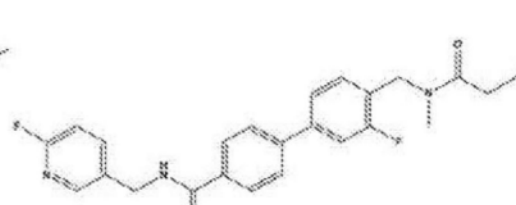
I-T 708



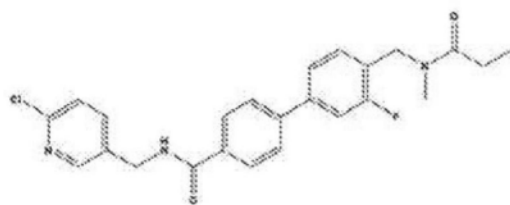
I-T 709



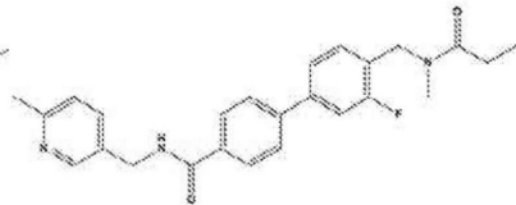
I-T 710



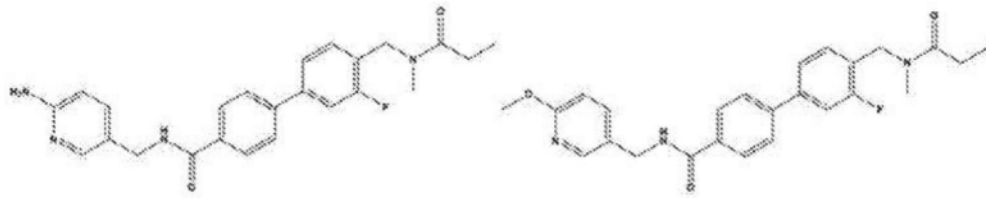
I-T 711



I-T 712

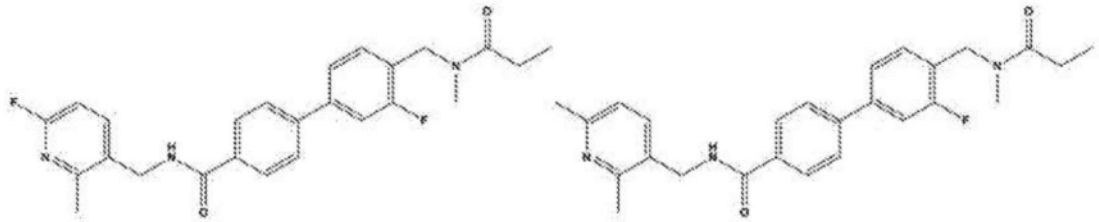


I-T 713



I-T 714

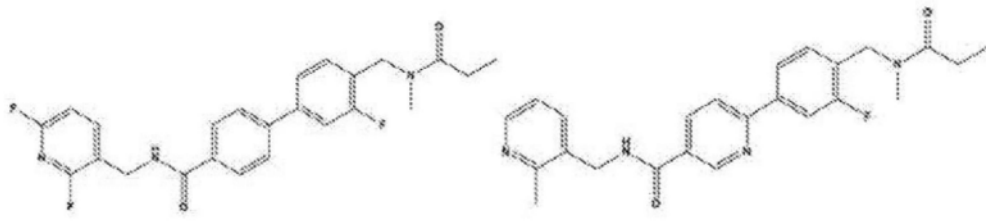
I-T 715



I-T 716

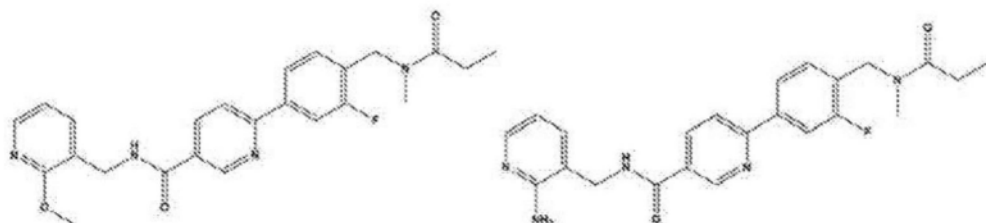
I-T 717

[0445]



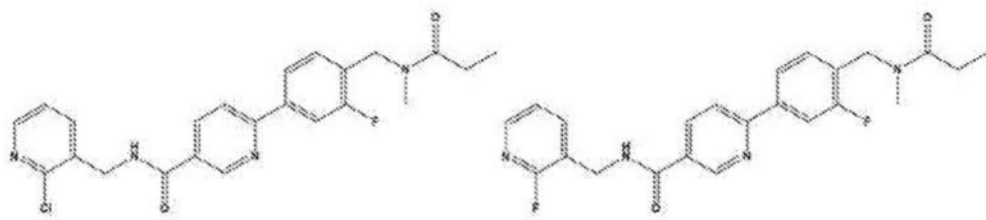
I-T 718

I-T 719



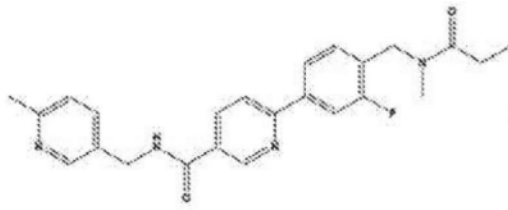
I-T 720

I-T 721

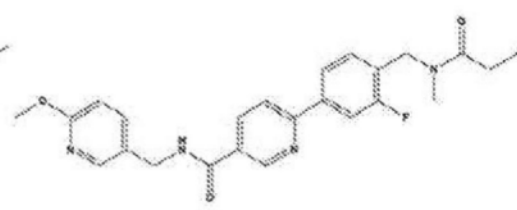


I-T 722

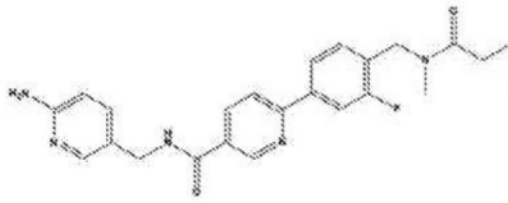
I-T 723



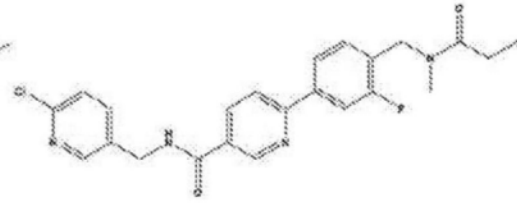
I-T 724



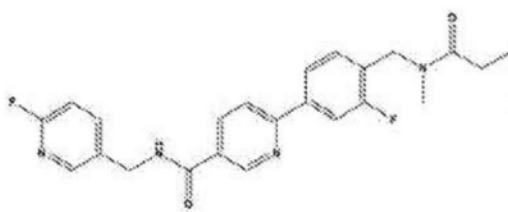
I-T 725



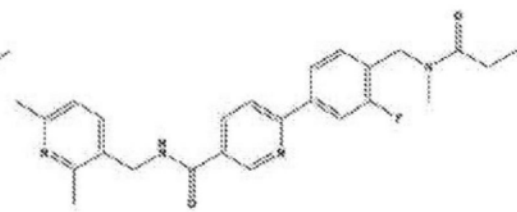
I-T 726



I-T 727

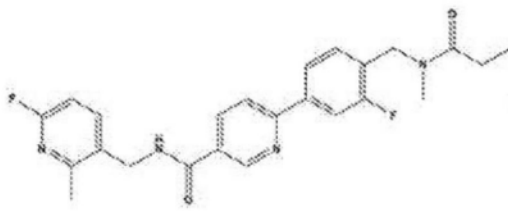


I-T 728

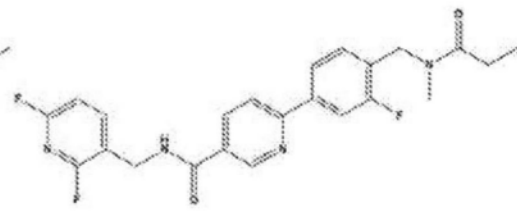


I-T 729

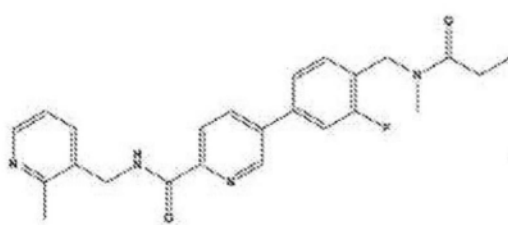
[0446]



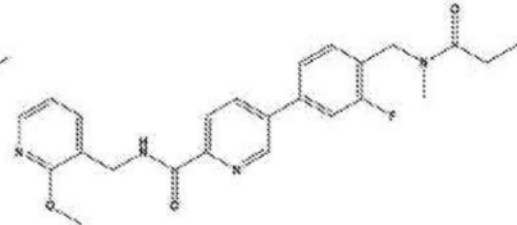
I-T 730



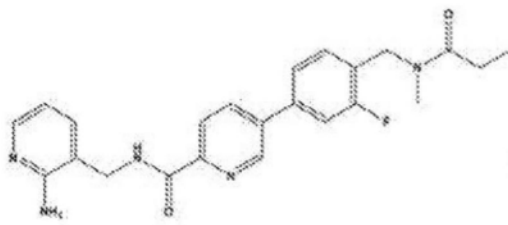
I-T 731



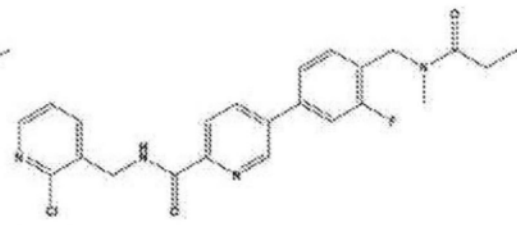
I-T 732



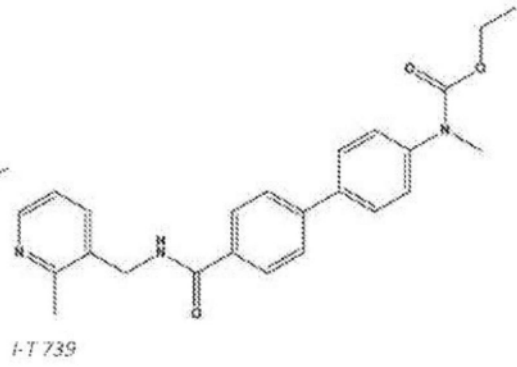
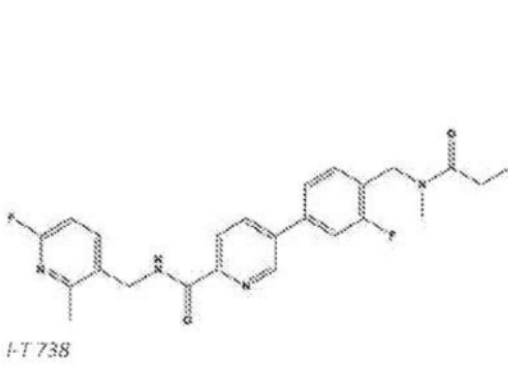
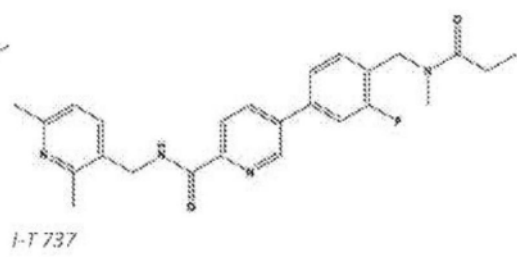
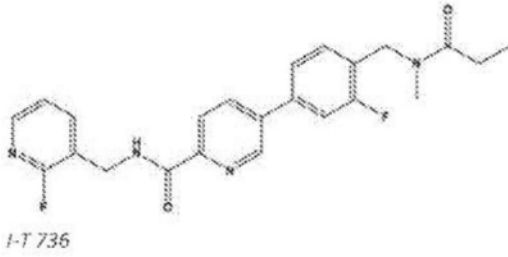
I-T 733



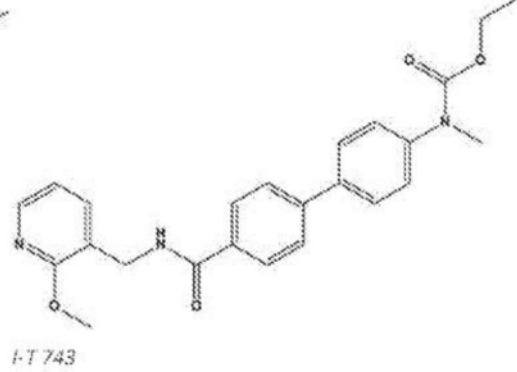
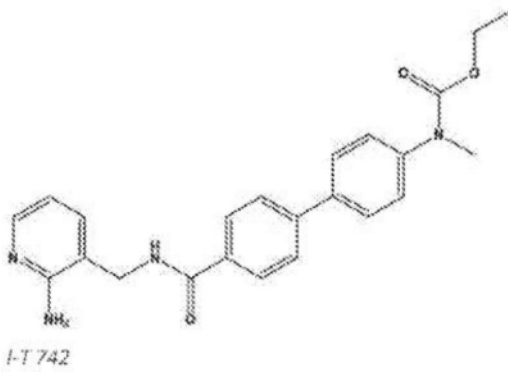
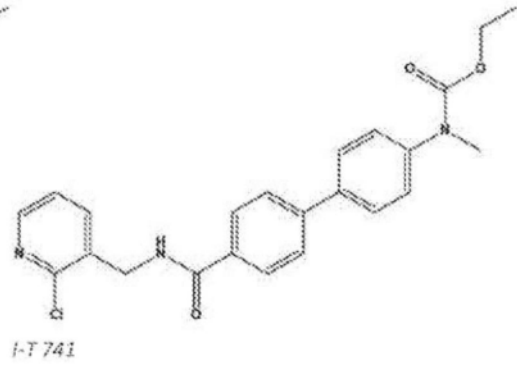
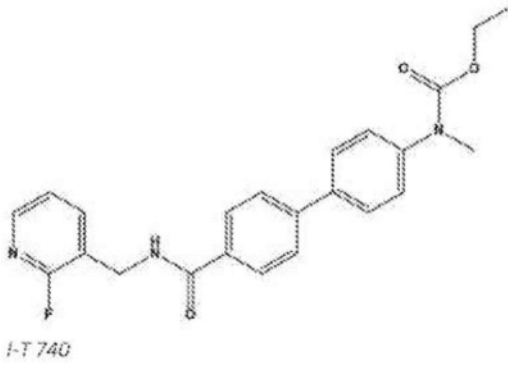
I-T 734

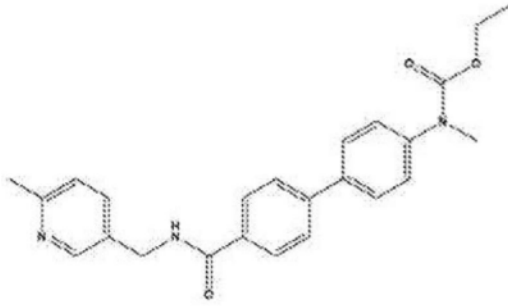


I-T 735

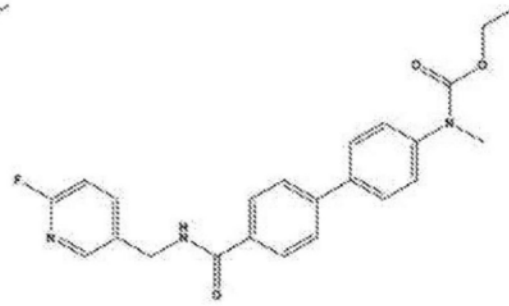


[0447]

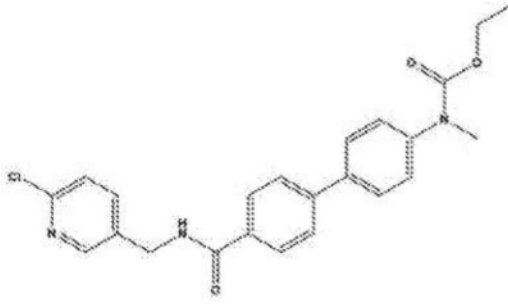




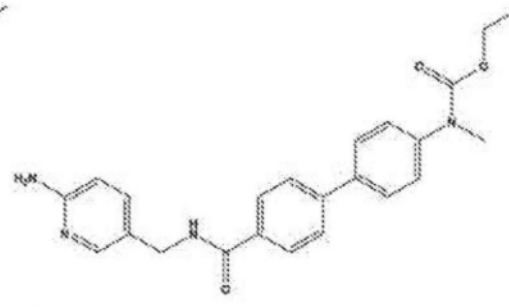
I-T 744



I-T 745

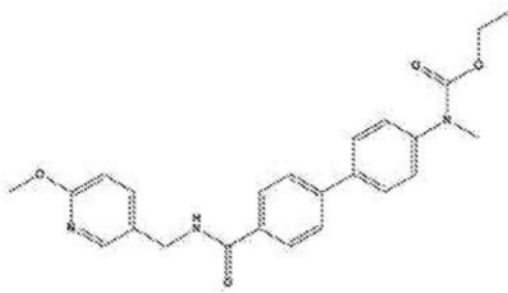


I-T 746

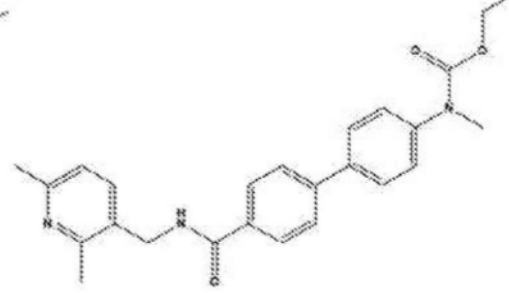


I-T 747

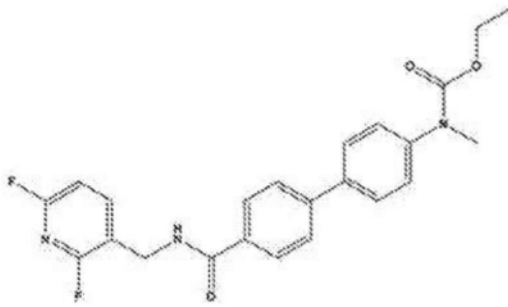
[0448]



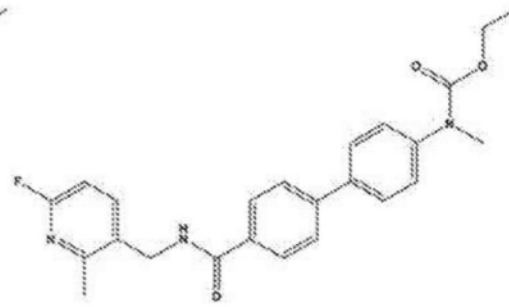
I-T 748



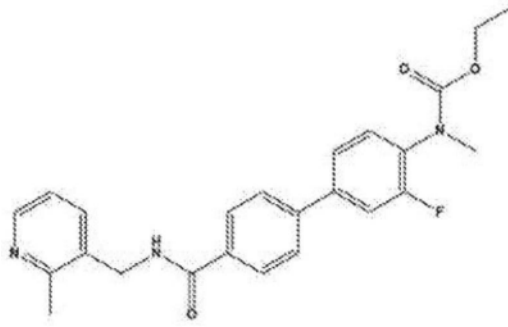
I-T 749



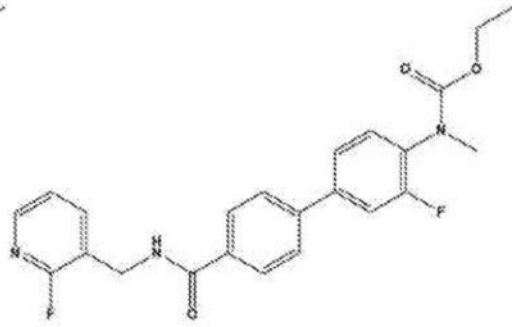
I-T 750



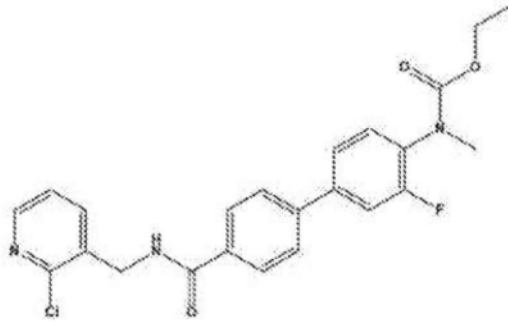
I-T 751



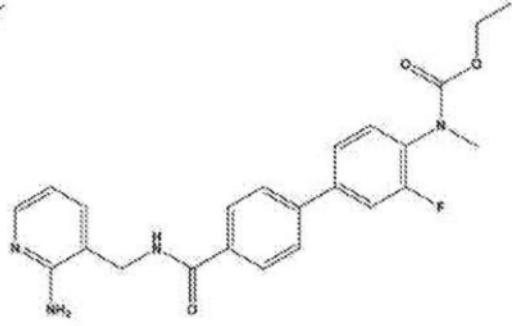
I-T 752



I-T 753

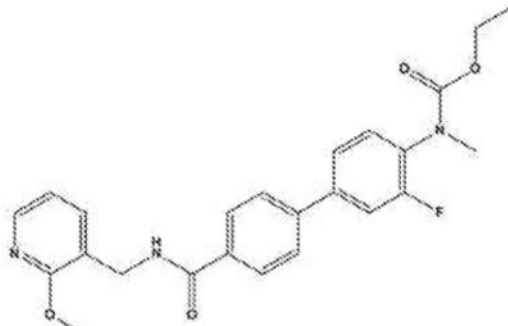


I-T 754

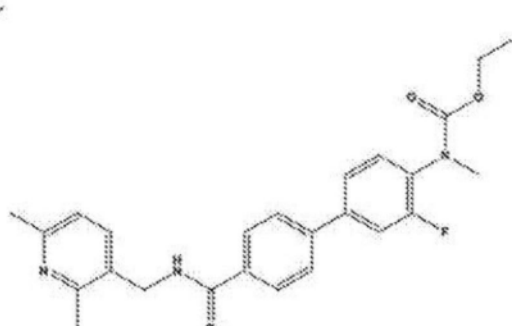


I-T 755

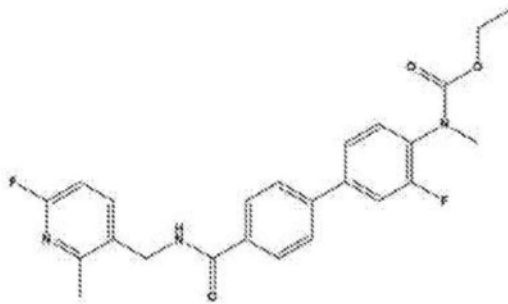
[0449]



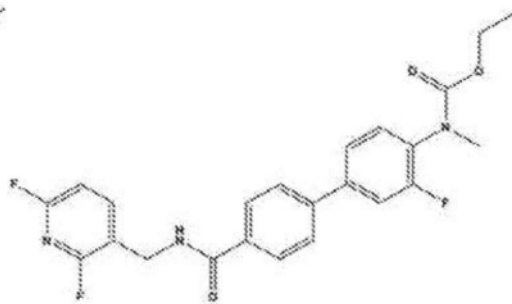
I-T 756



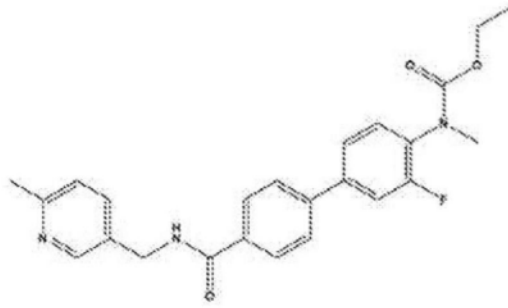
I-T 757



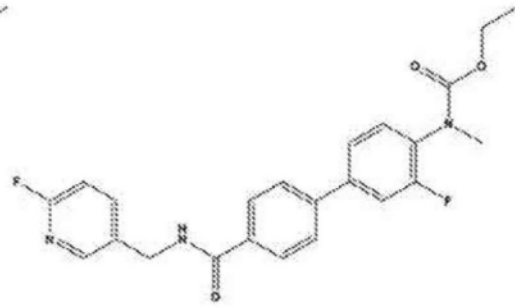
I-T 758



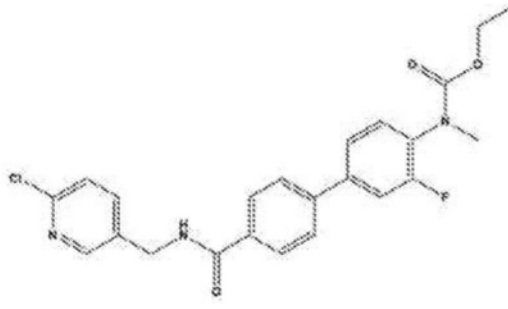
I-T 759



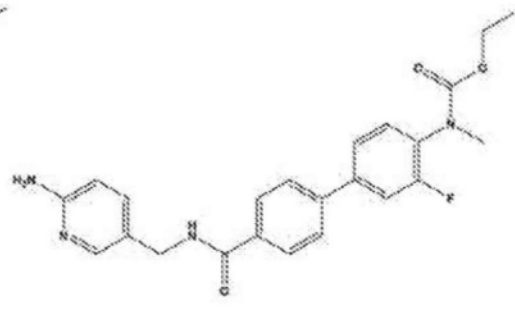
I-T 760



I-T 761

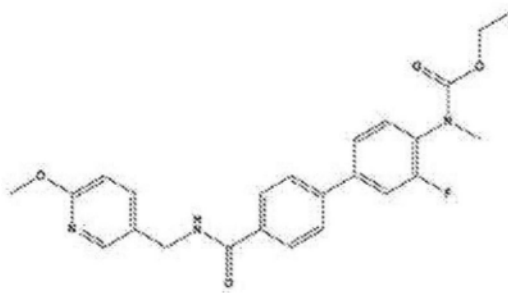


I-T 762

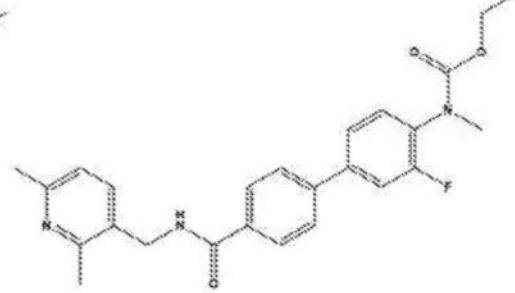


I-T 763

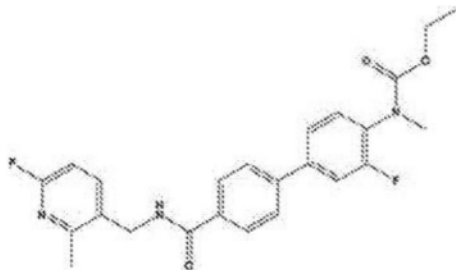
[0450]



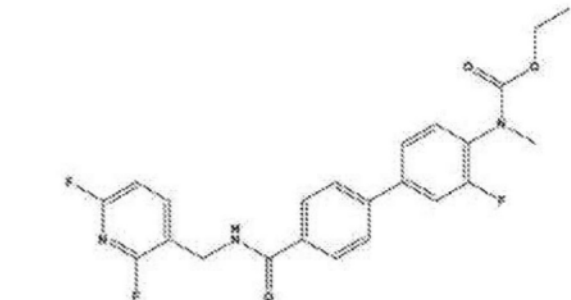
I-T 764



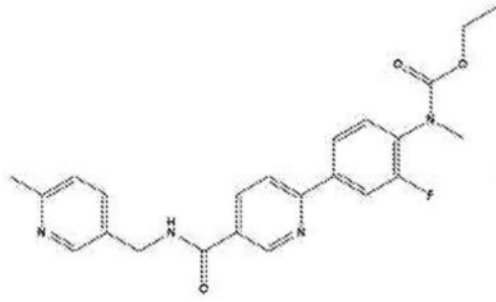
I-T 765



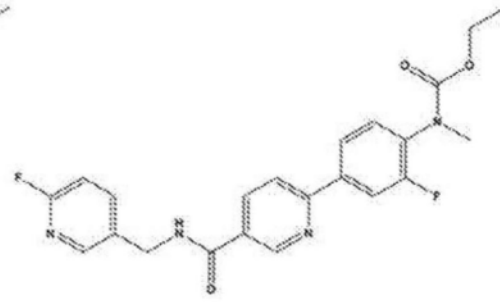
I-T 766



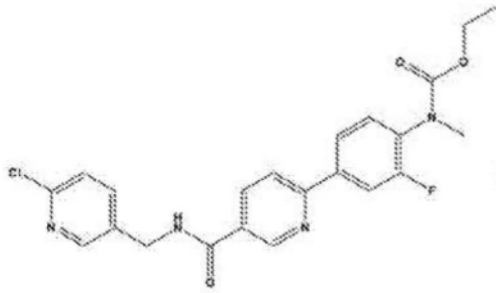
I-T 767



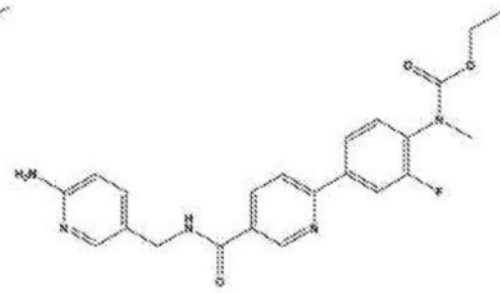
I-T 768



I-T 769

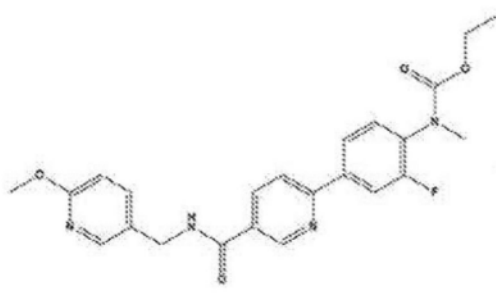


I-T 770

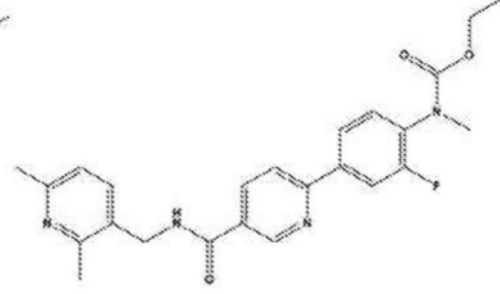


I-T 771

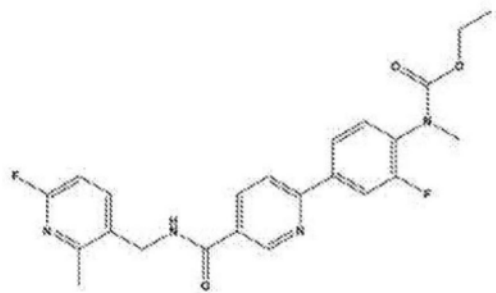
[0451]



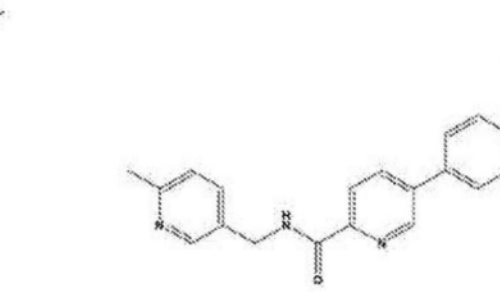
I-T 772



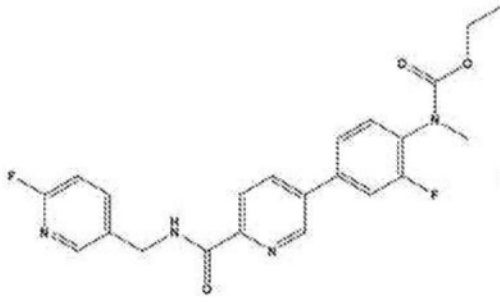
I-T 773



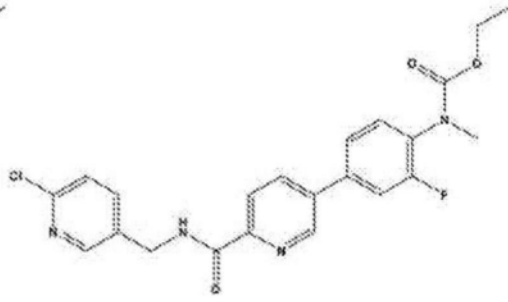
I-T 774



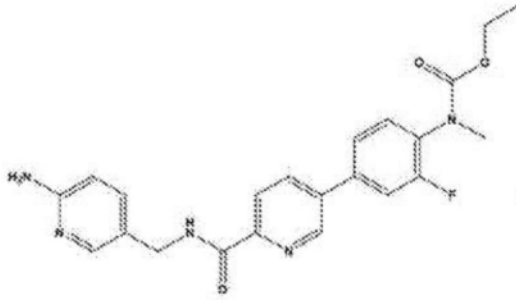
I-T 775



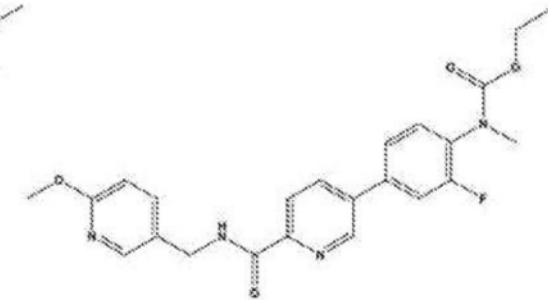
I-T 776



I-T 777

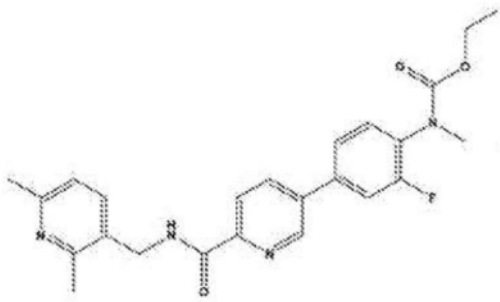


I-T 778

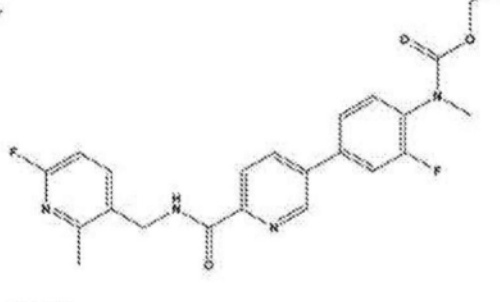


I-T 779

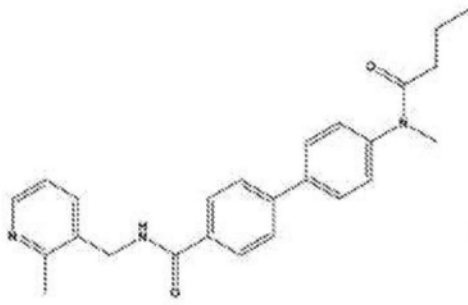
[0452]



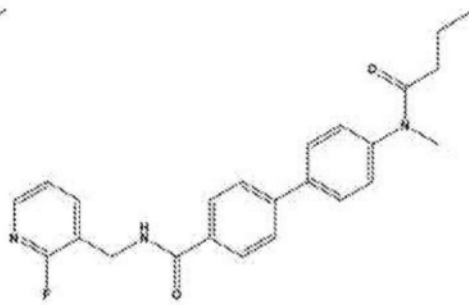
I-T 780



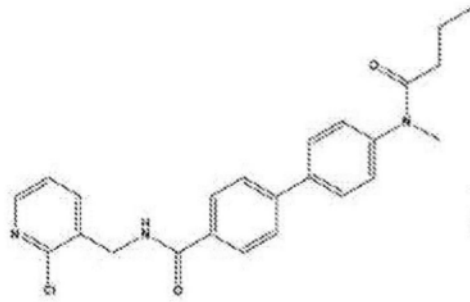
I-T 781



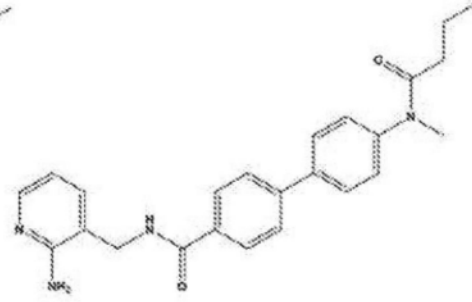
I-T 782



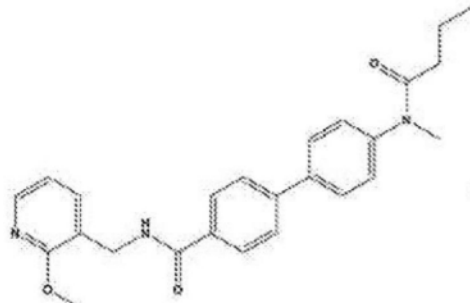
I-T 783



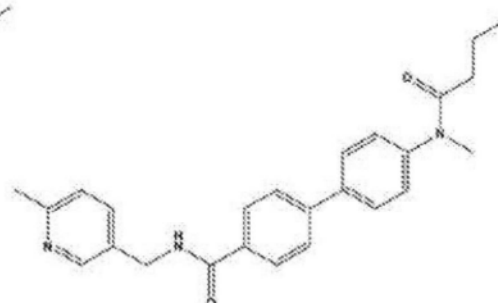
I-T 784



I-T 785

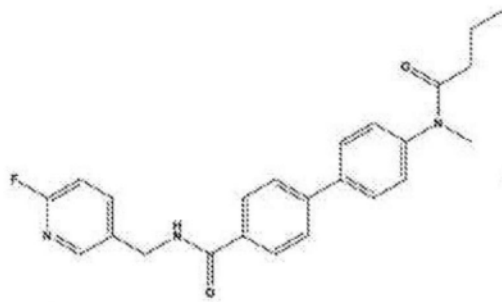


I-T 786

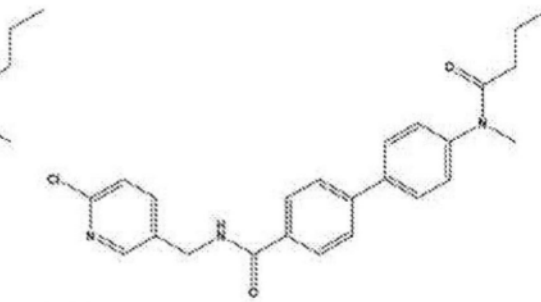


I-T 787

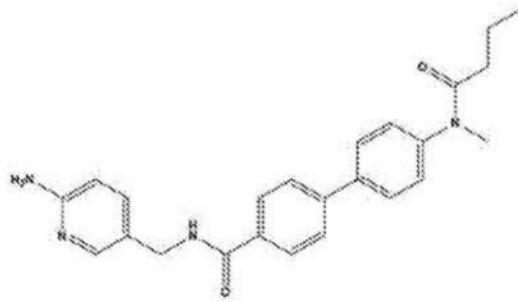
[0453]



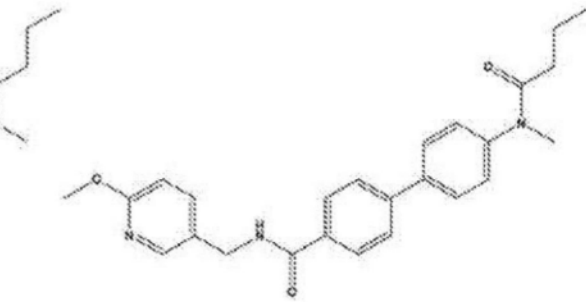
I-T 788



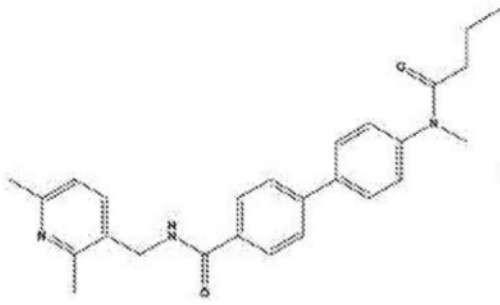
I-T 789



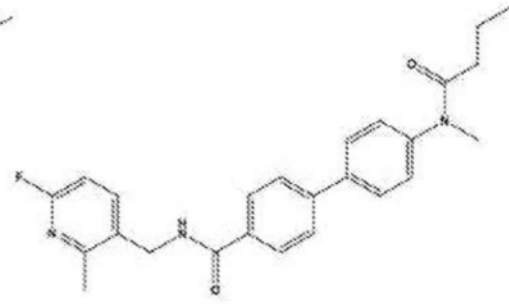
I-T 790



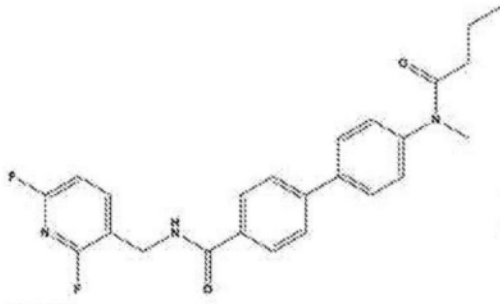
I-T 791



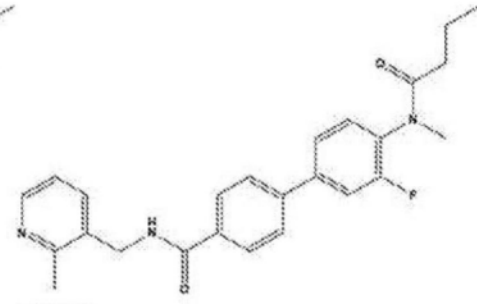
I-T 792



I-T 793

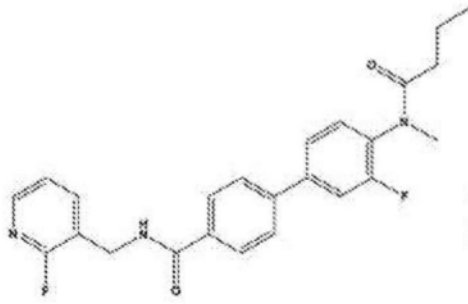


I-T 794

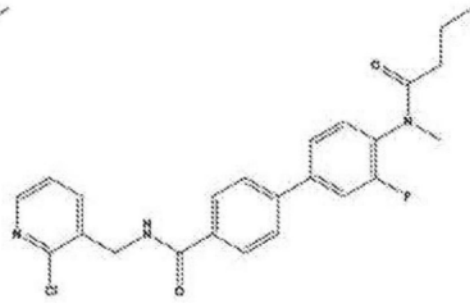


I-T 795

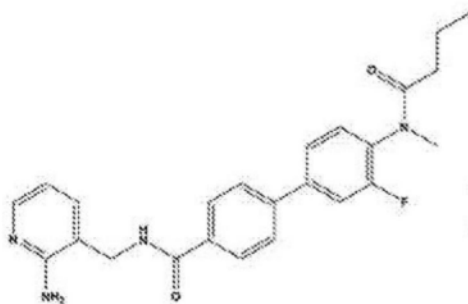
[0454]



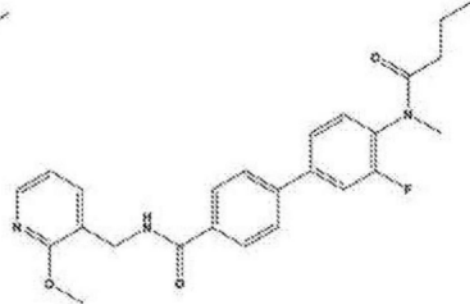
I-T 796



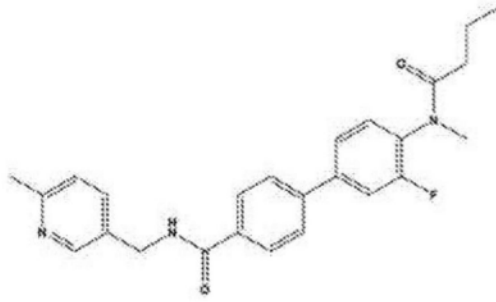
I-T 797



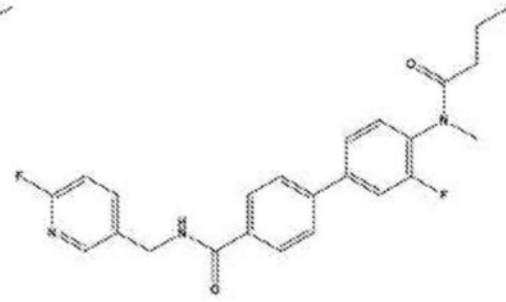
I-T 798



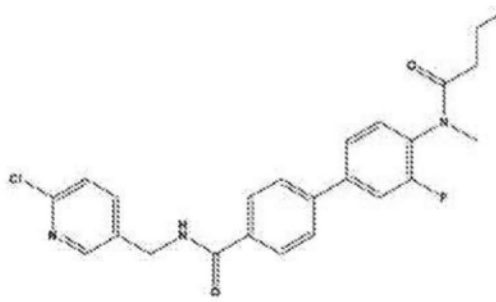
I-T 799



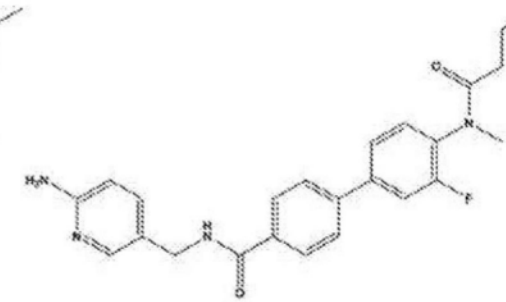
I-T 800



I-T 801

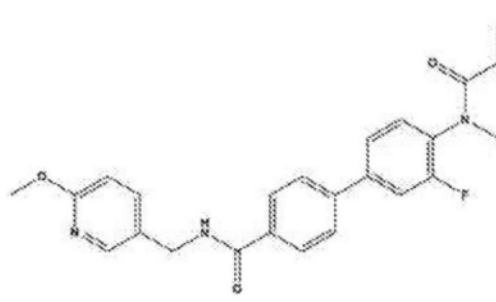


I-T 802

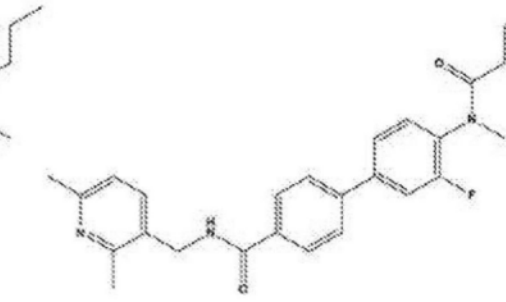


I-T 803

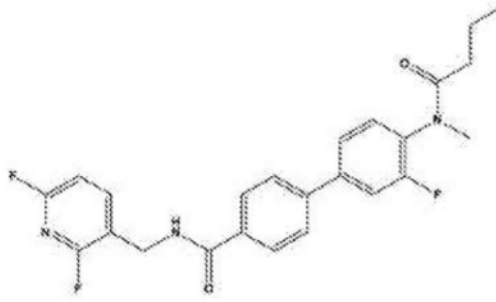
[0455]



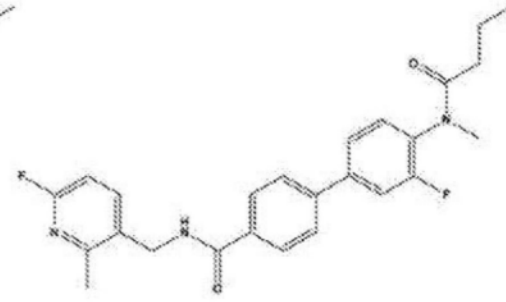
I-T 804



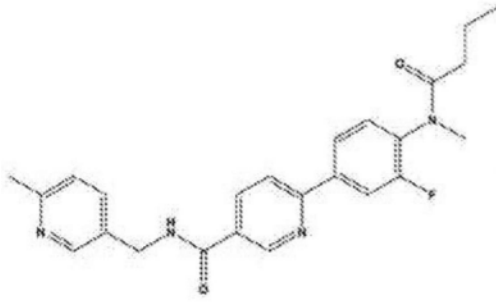
I-T 805



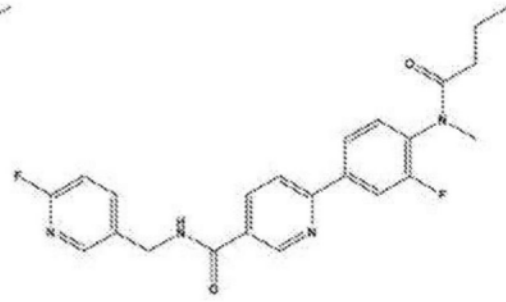
I-T 806



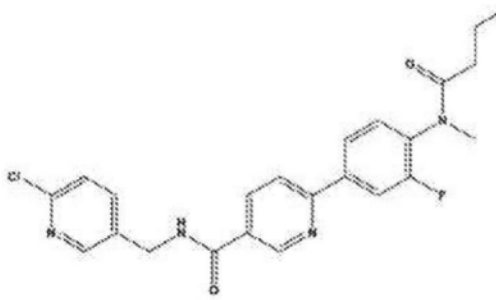
I-T 807



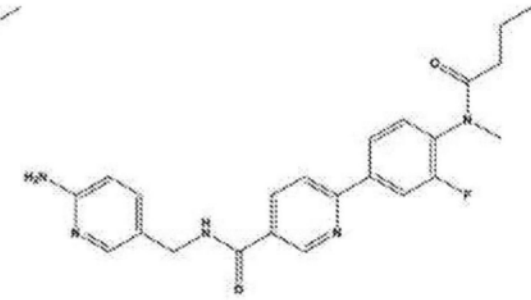
I-T 808



I-T 809

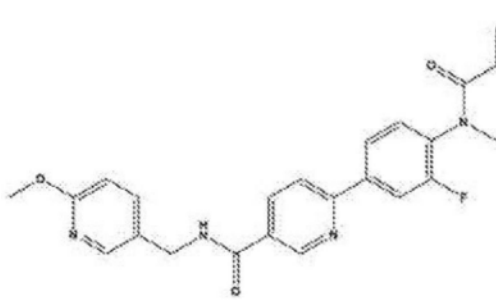


I-T 810

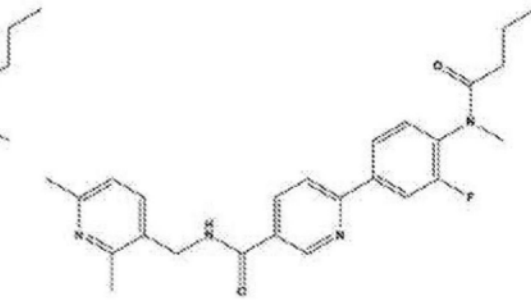


I-T 811

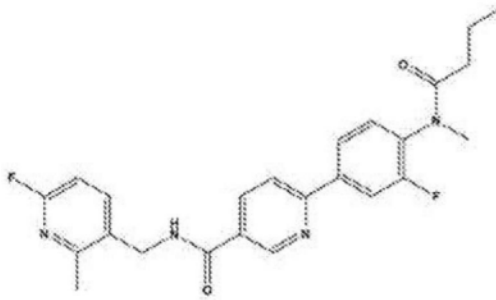
[0456]



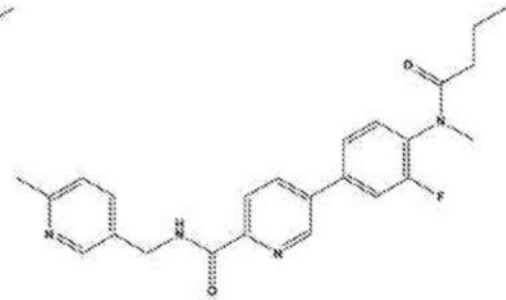
I-T 812



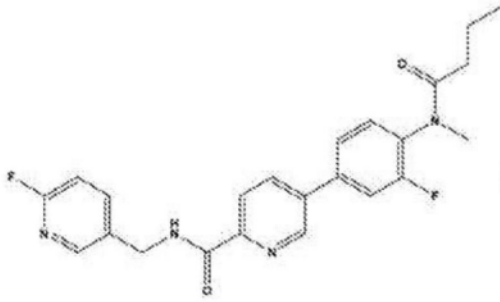
I-T 813



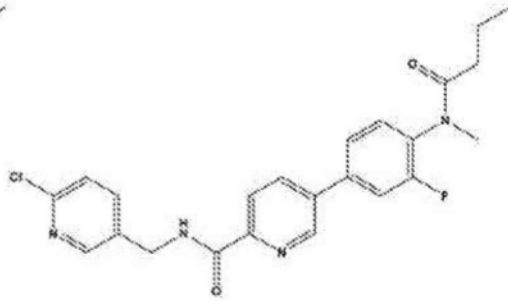
I-T 814



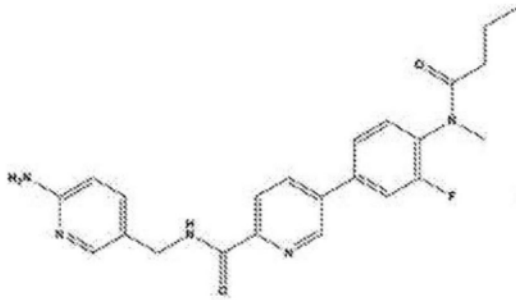
I-T 815



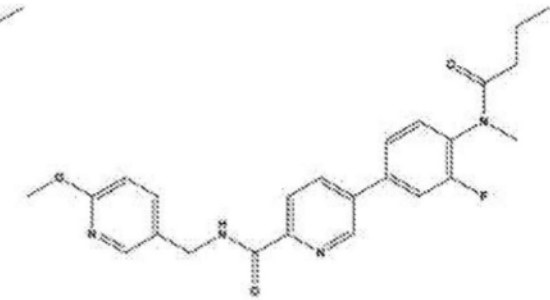
I-T 816



I-T 817

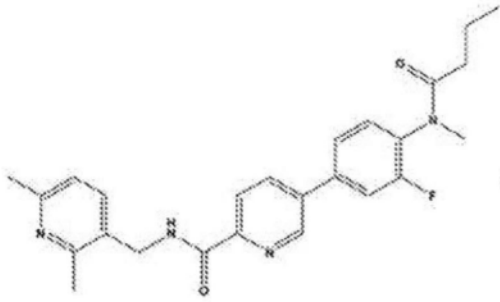


I-T 818

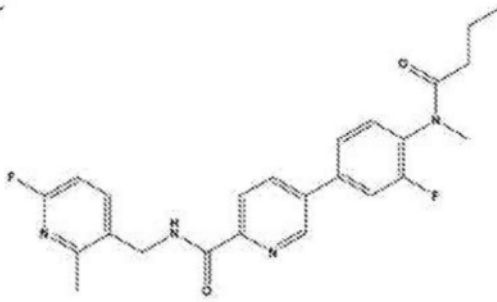


I-T 819

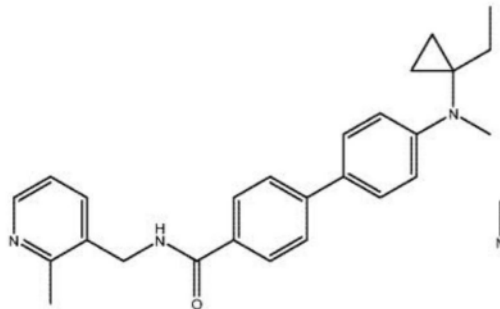
[0457]



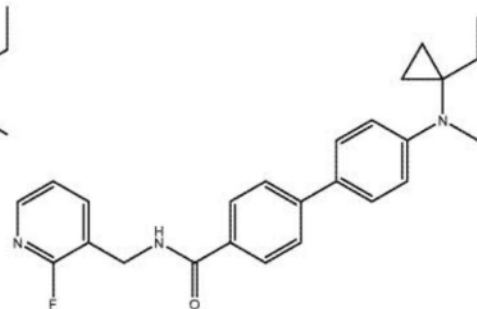
I-T 820



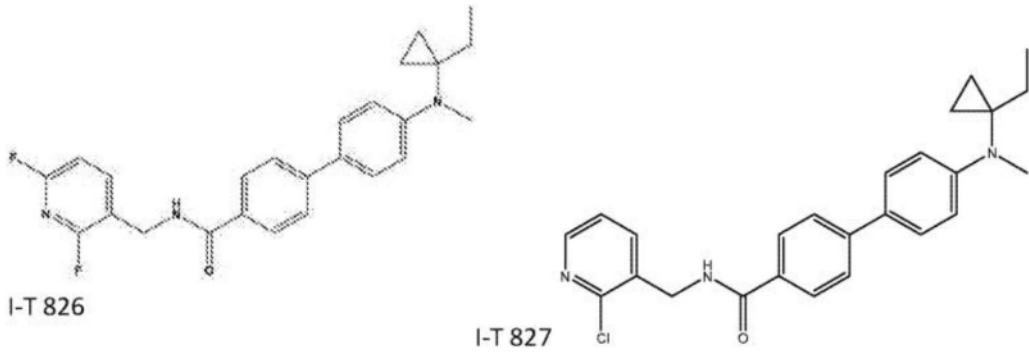
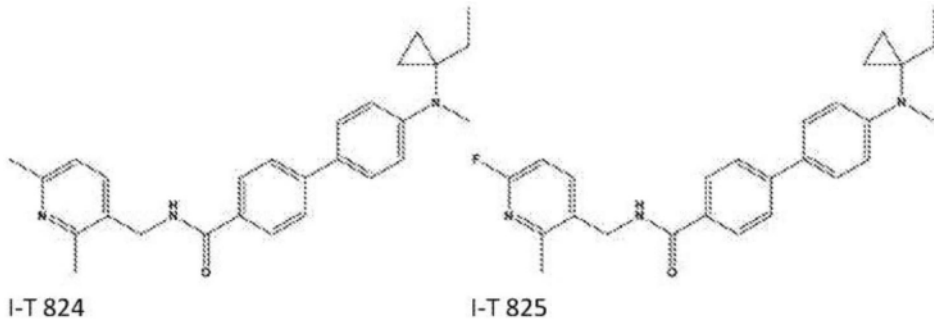
I-T 821



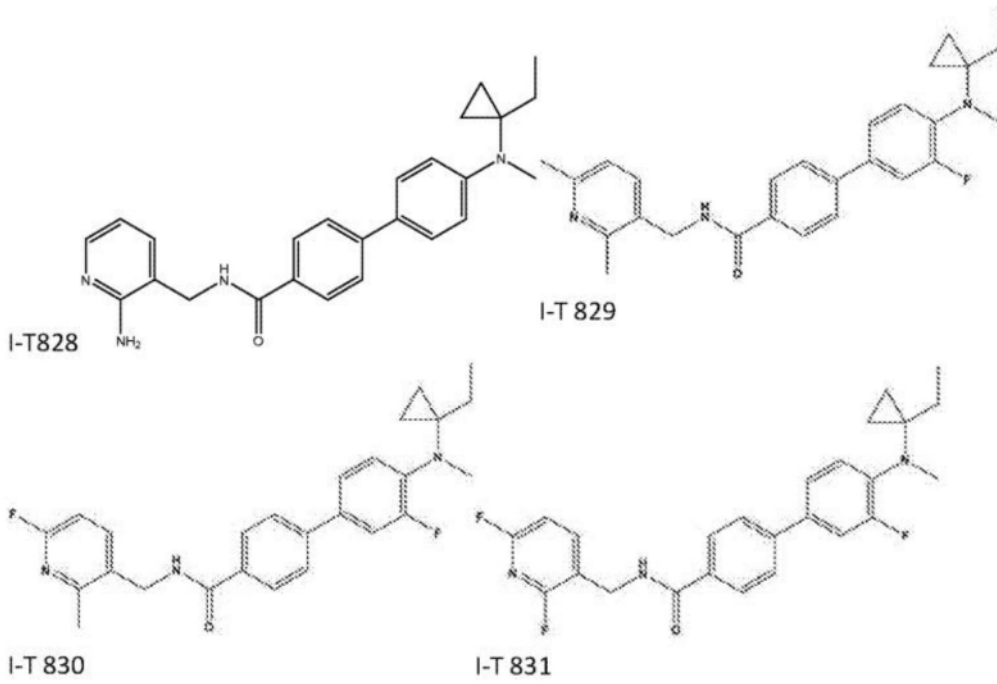
I-T 822

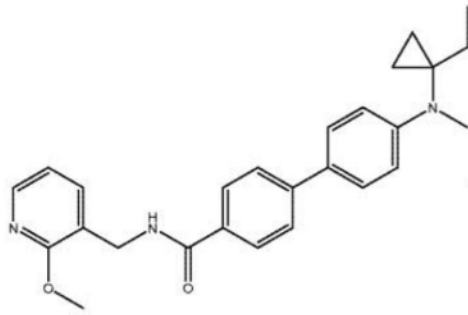


I-T 823

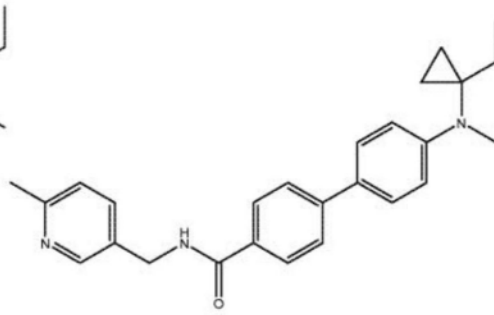


[0458]

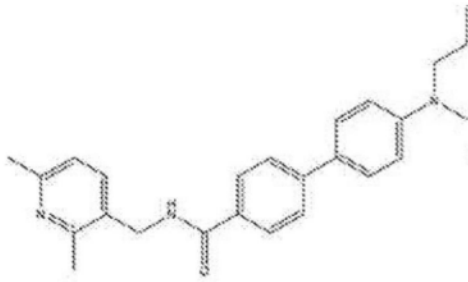




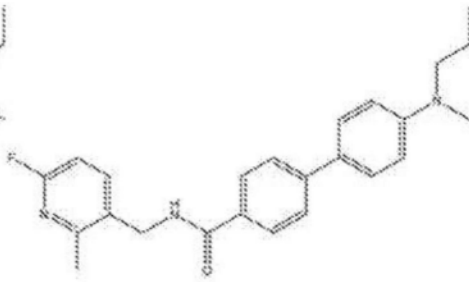
I-T 832



I-T 833

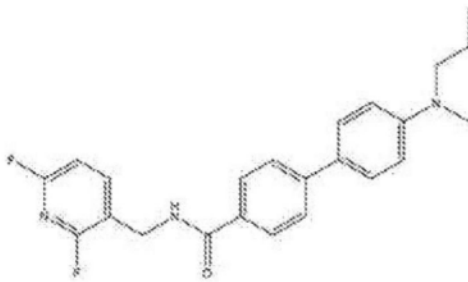


I-T 834

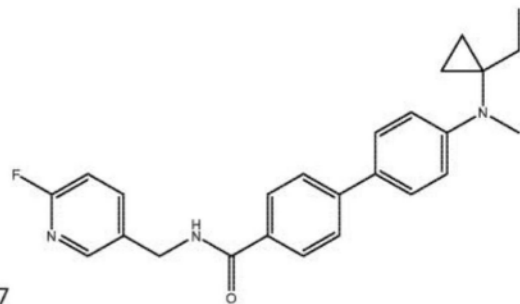


I-T 835

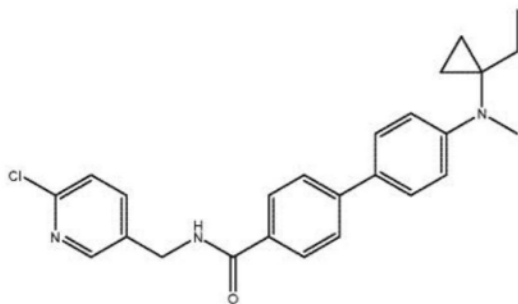
[0459]



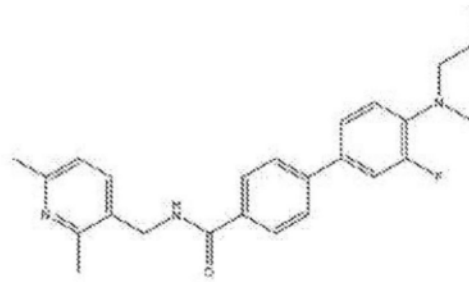
I-T 836



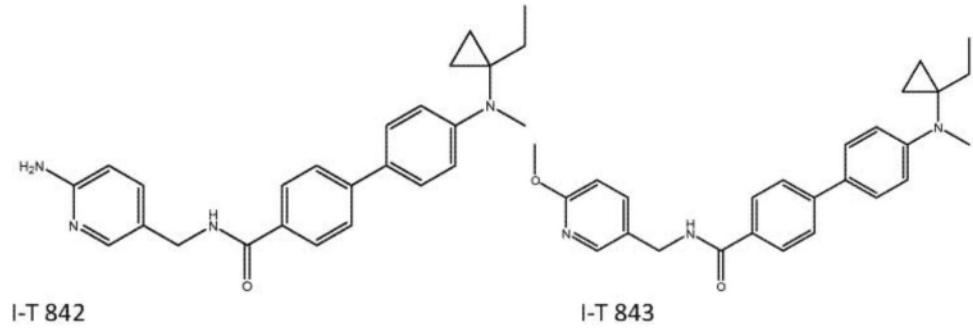
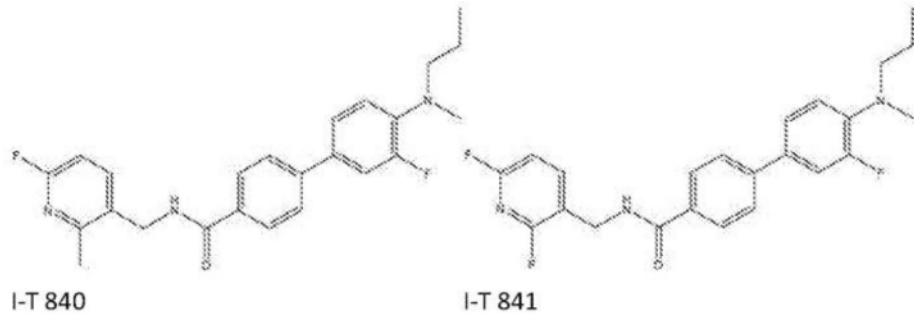
I-T 837



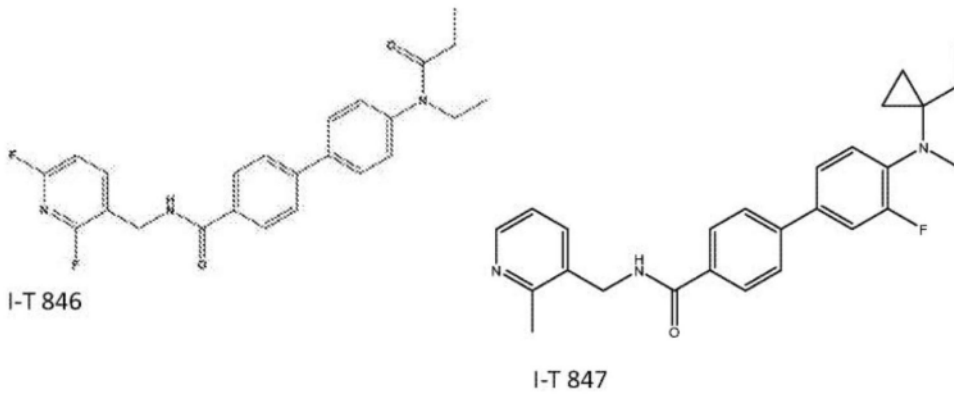
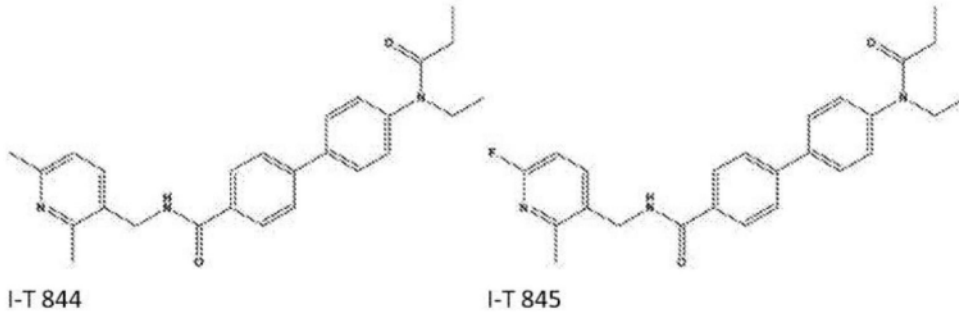
I-T 838

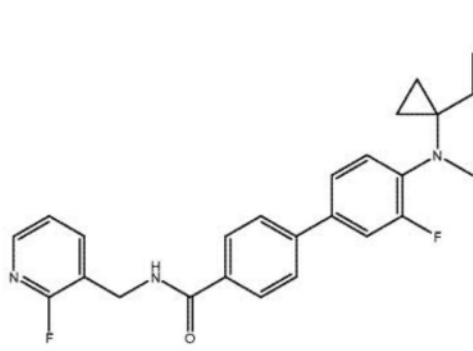


I-T 839

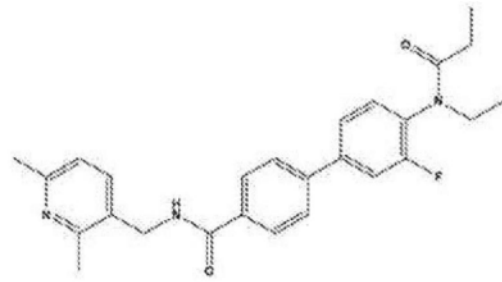


[0460]

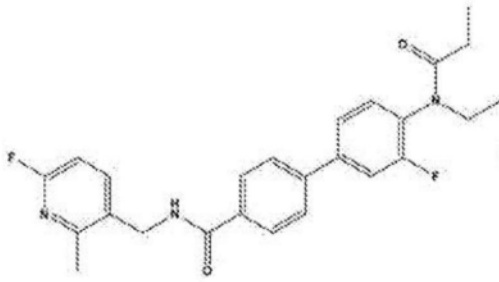




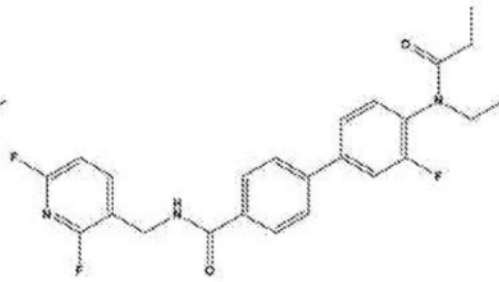
I-T 848



I-T 849

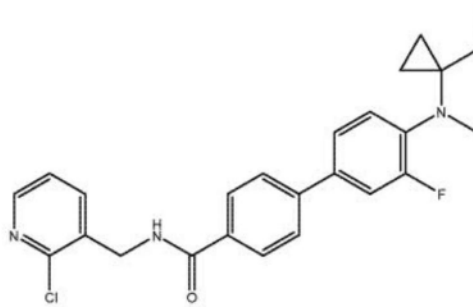


I-T 850

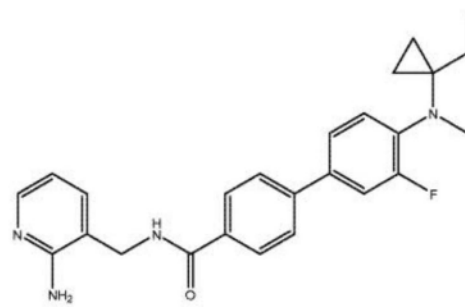


I-T 851

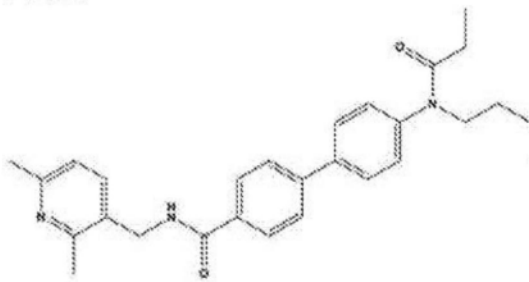
[0461]



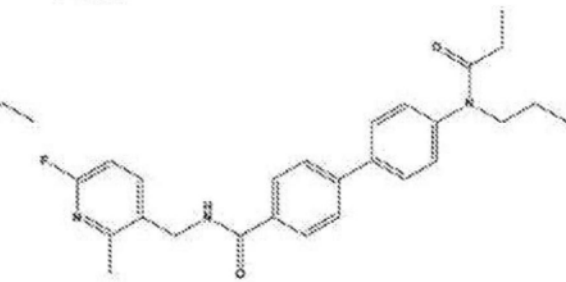
I-T 852



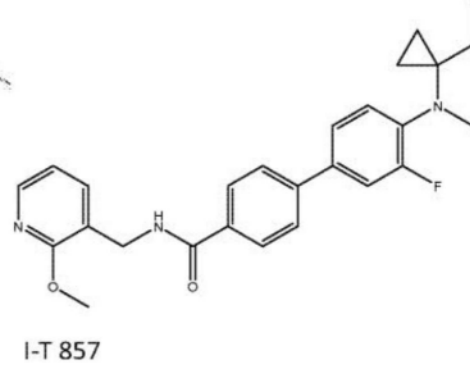
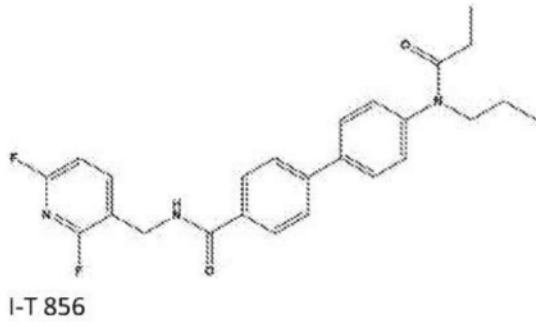
I-T 853



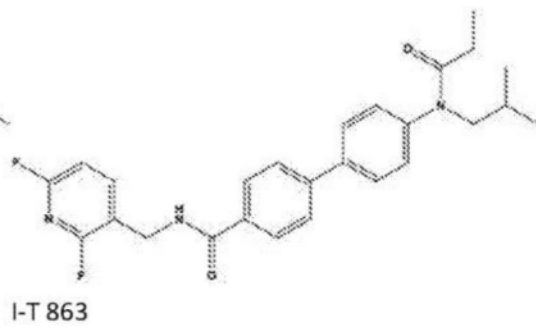
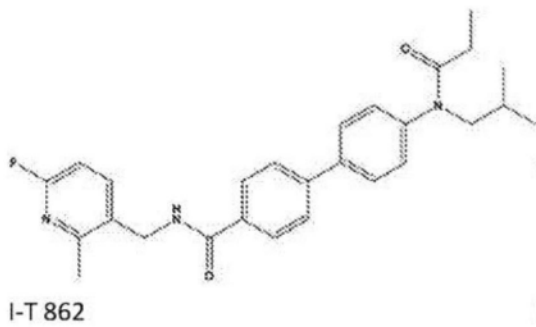
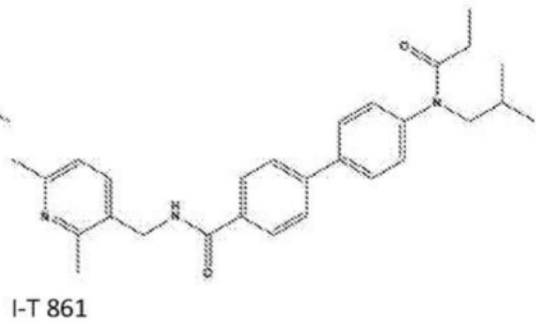
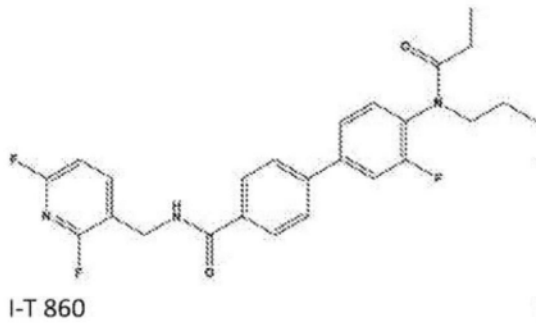
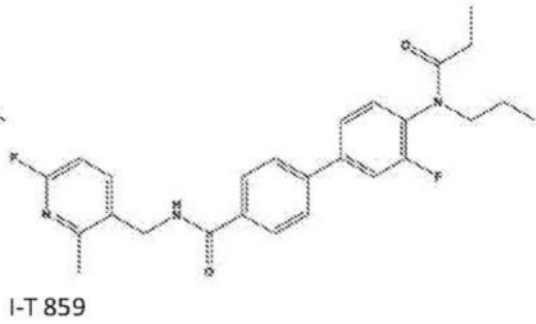
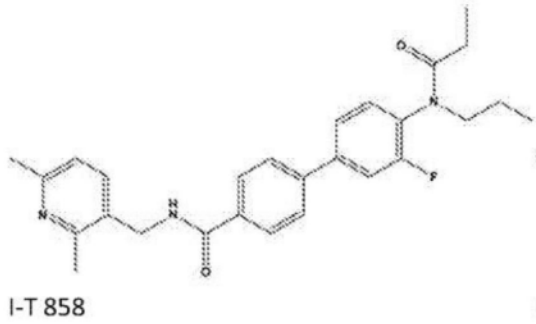
I-T 854

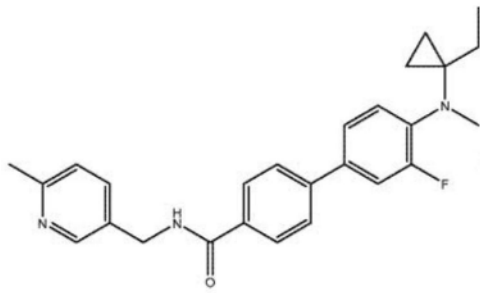


I-T 855

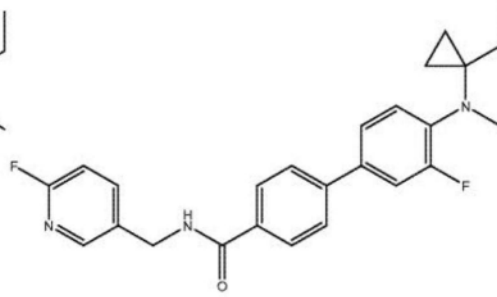


[0462]

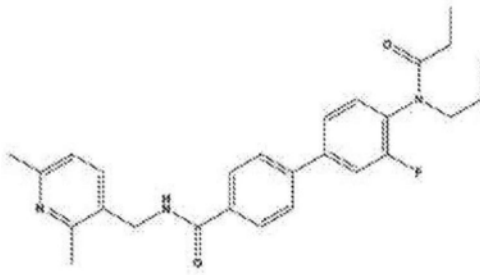




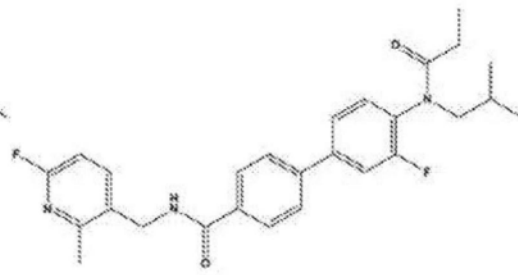
I-T864



I-T865

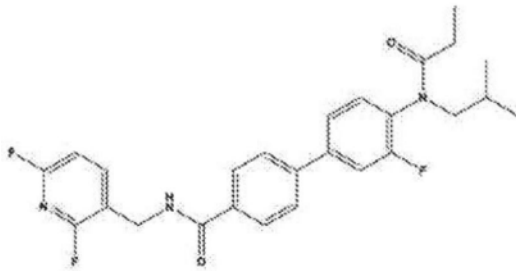


I-T 866

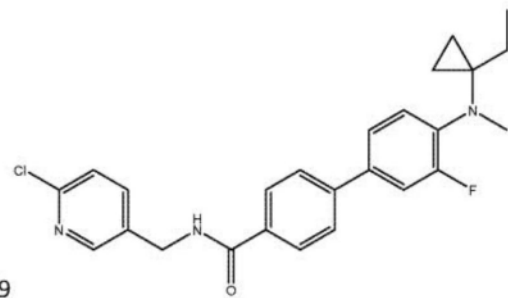


I-T 867

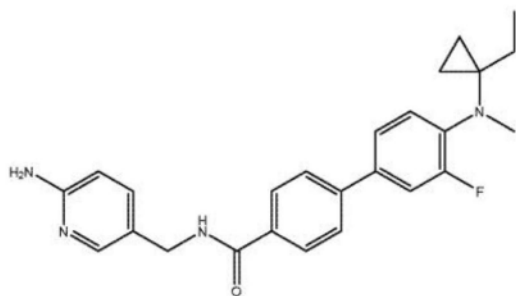
[0463]



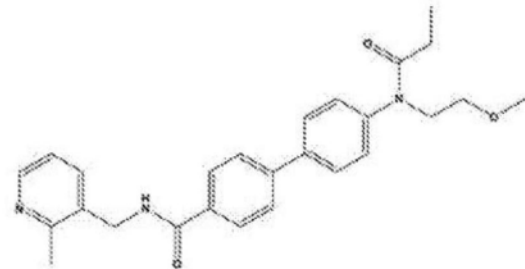
I-T 868



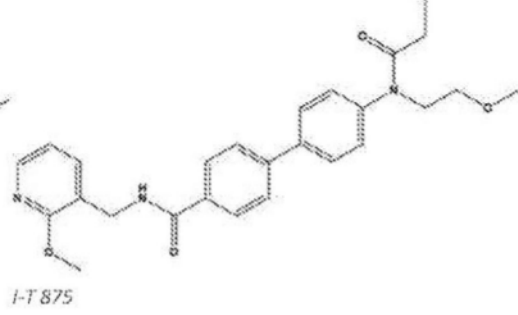
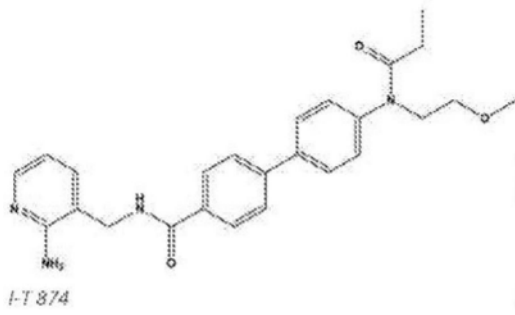
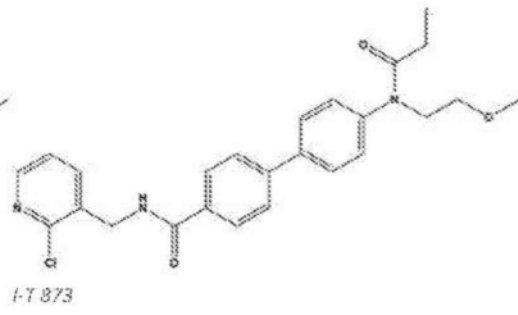
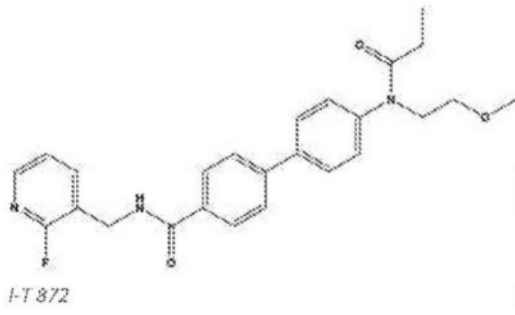
I-T 869



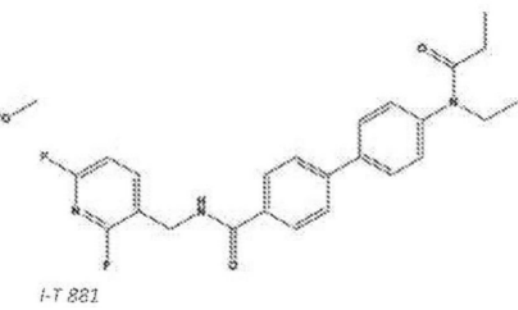
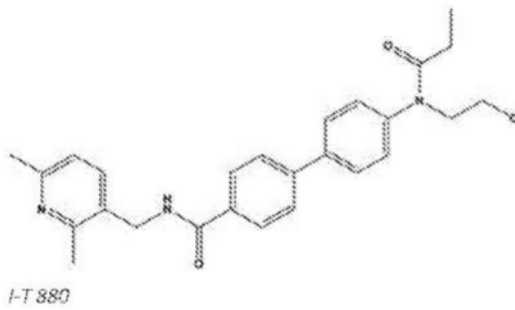
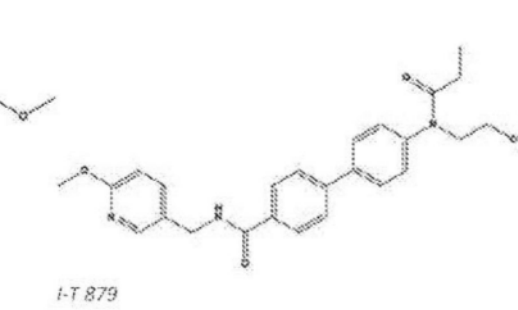
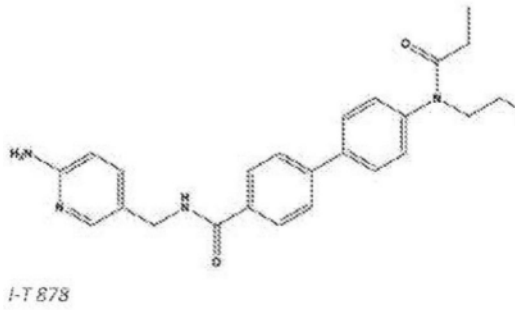
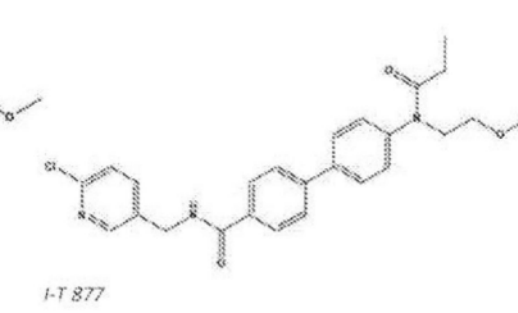
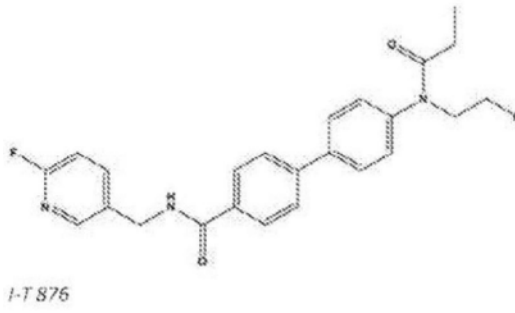
I-T 870

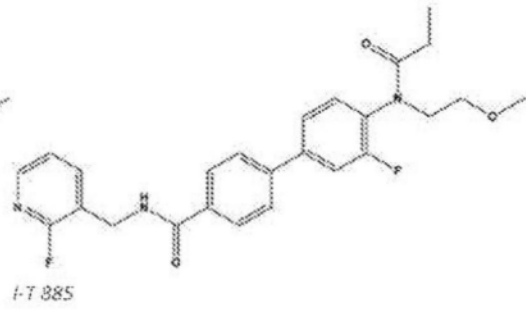
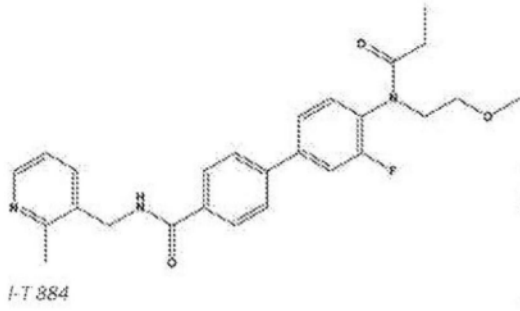
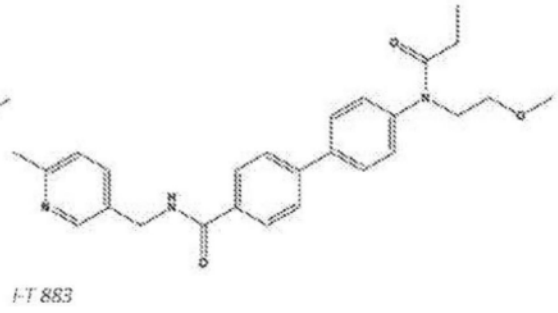
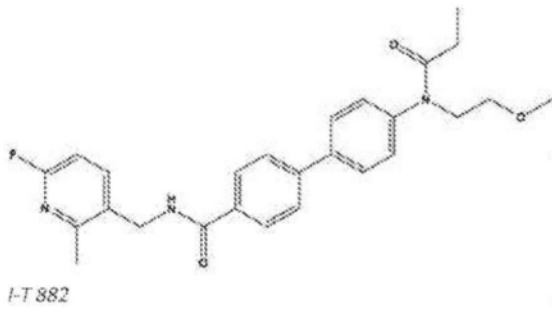


I-T 871

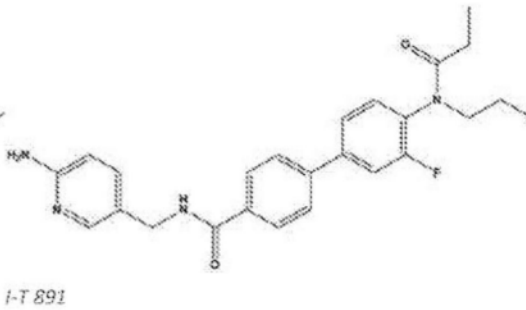
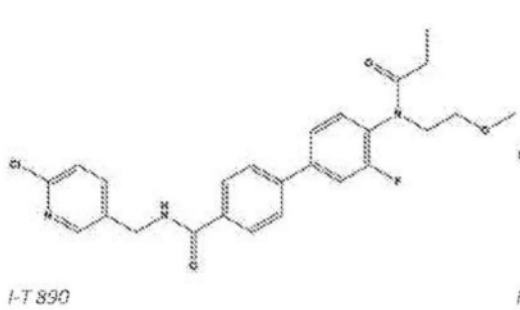
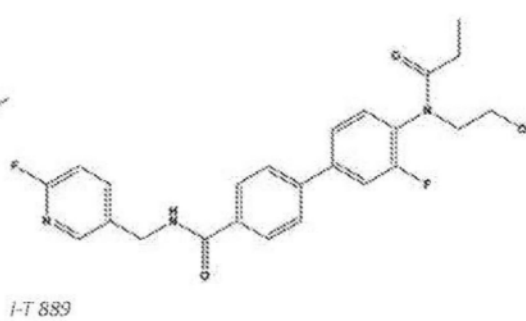
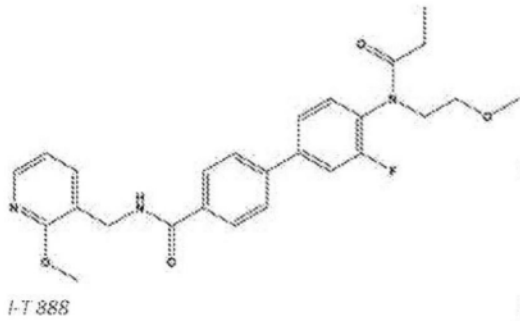
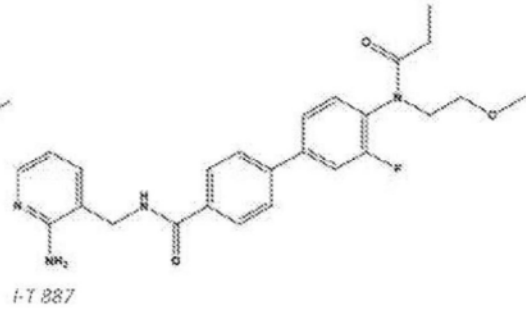
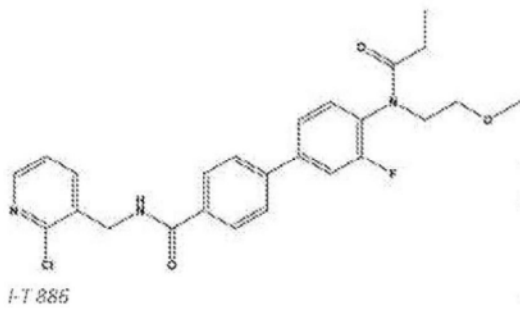


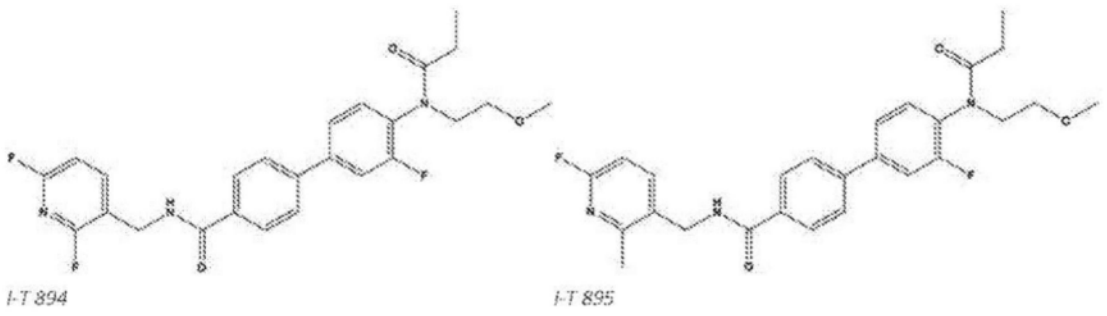
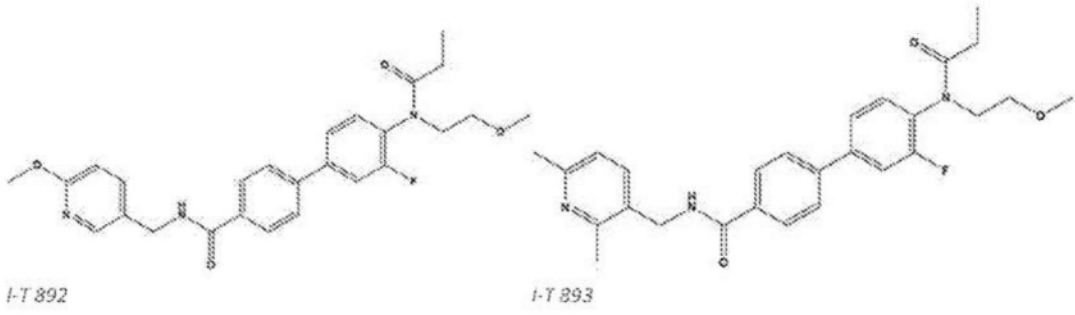
[0464]



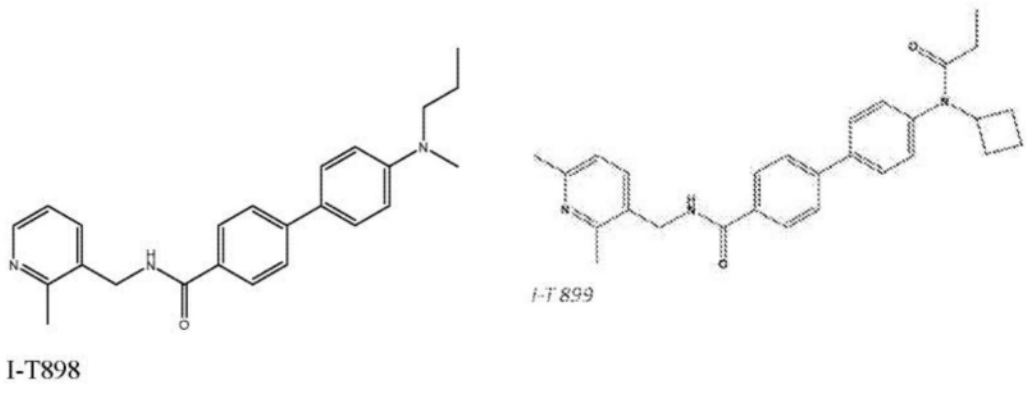
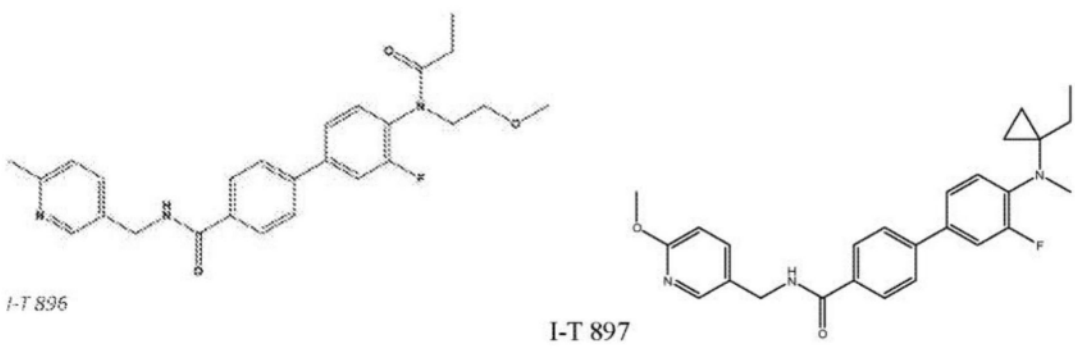


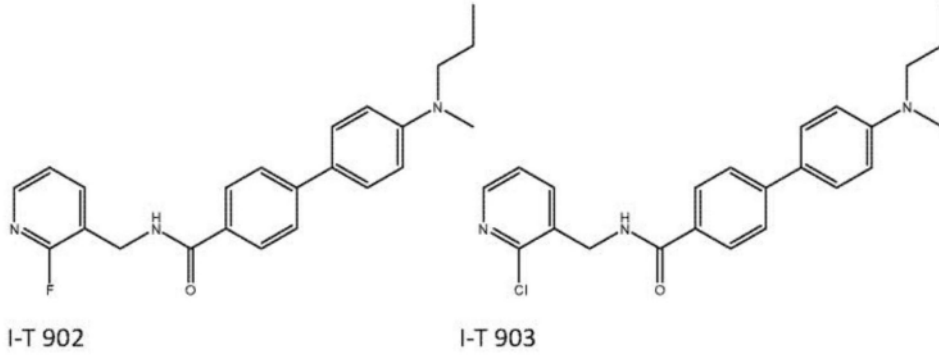
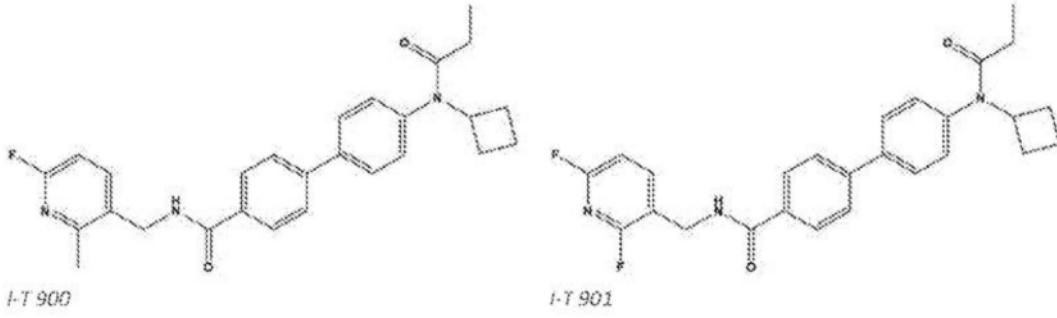
[0465]



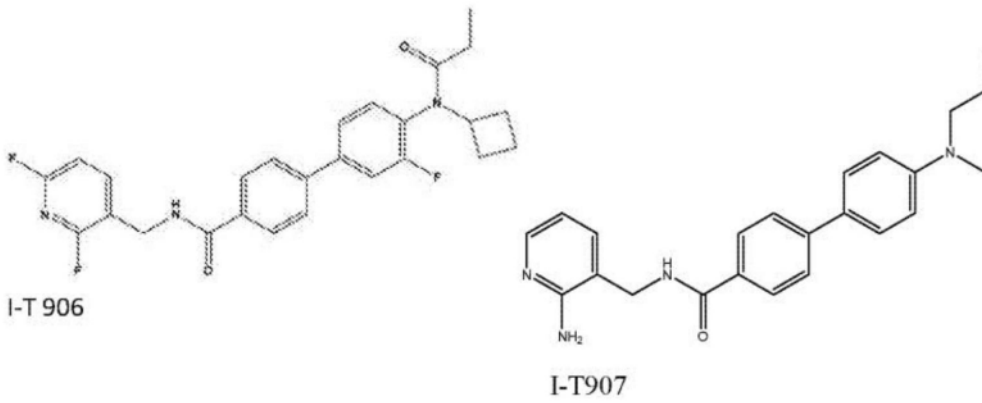
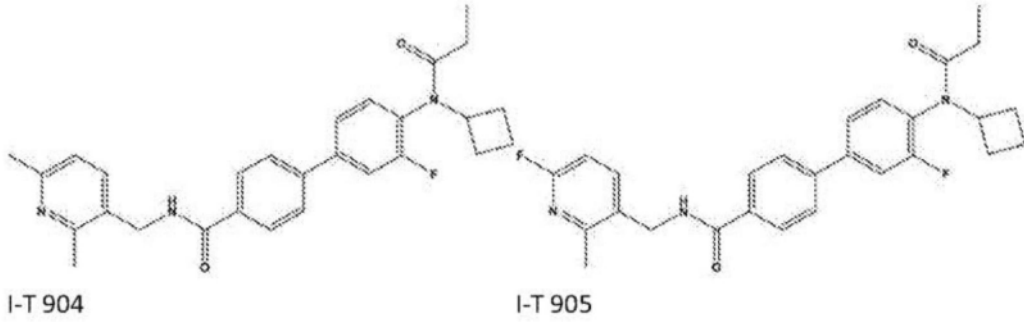


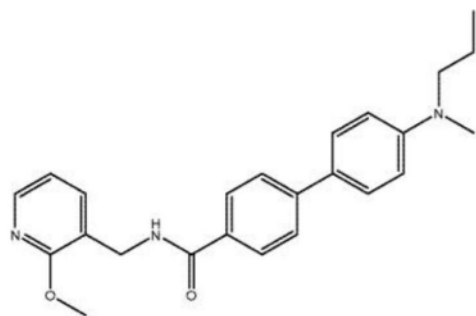
[0466]



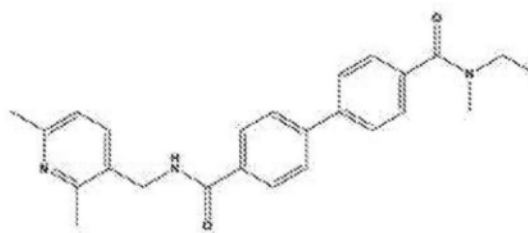


[0467]

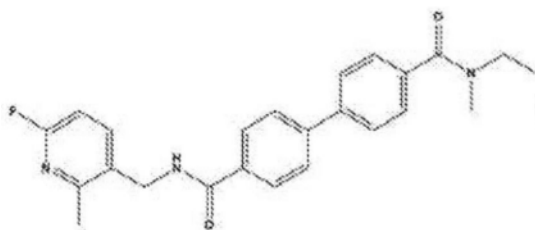




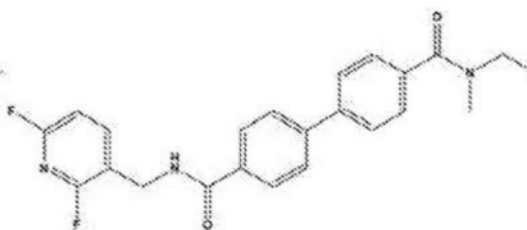
I-T908



I-T909

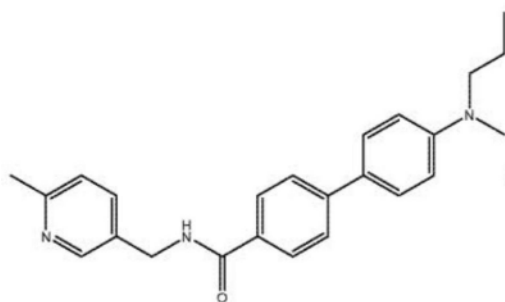


I-T910

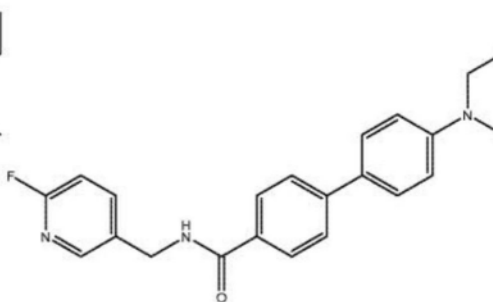


I-T911

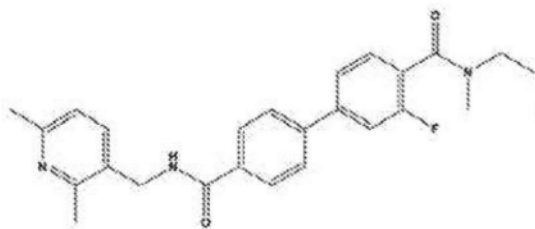
[0468]



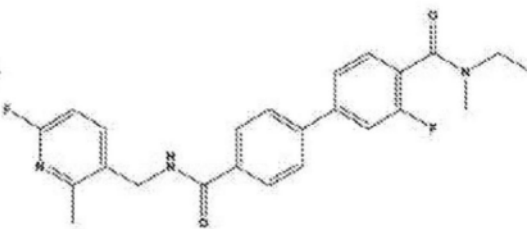
I-T912



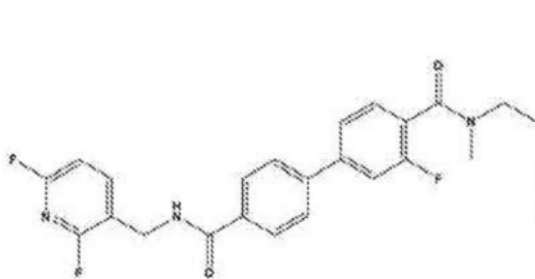
I-T913



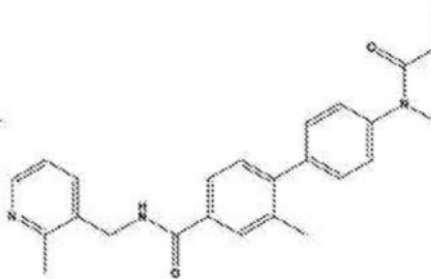
I-T914



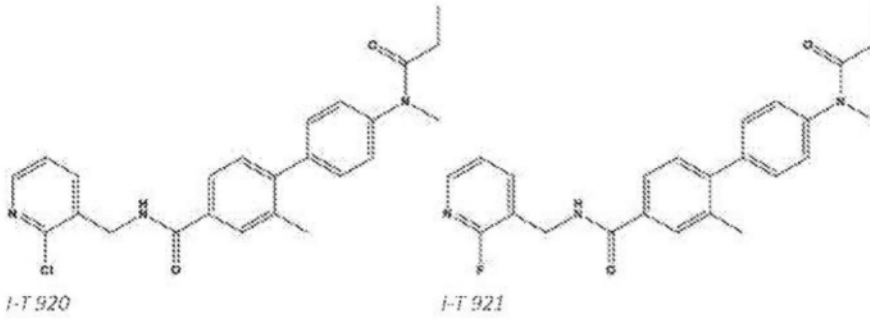
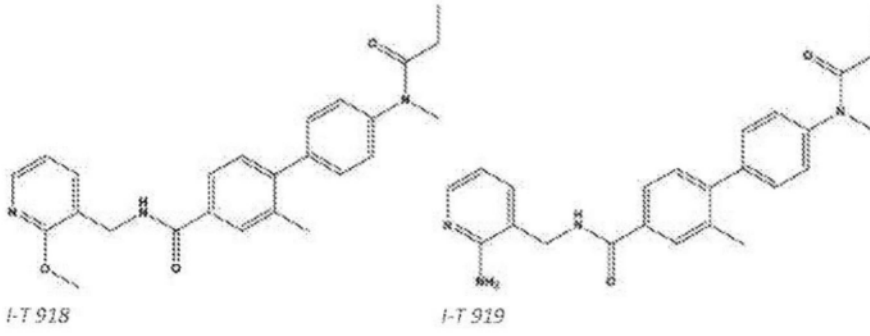
I-T915



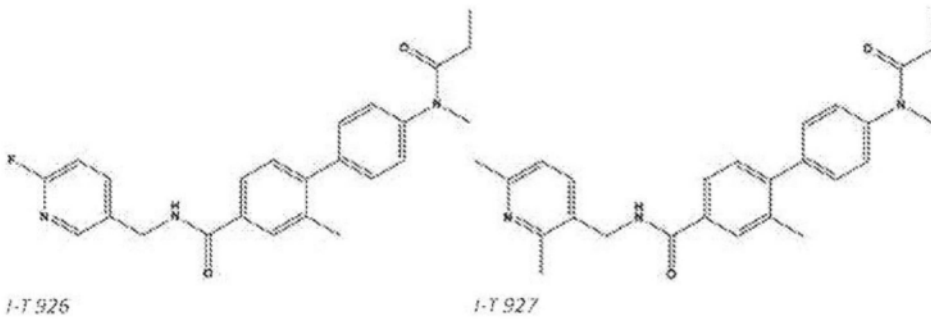
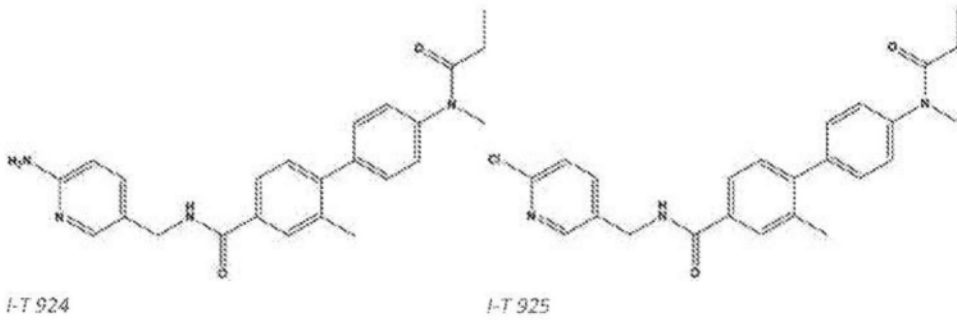
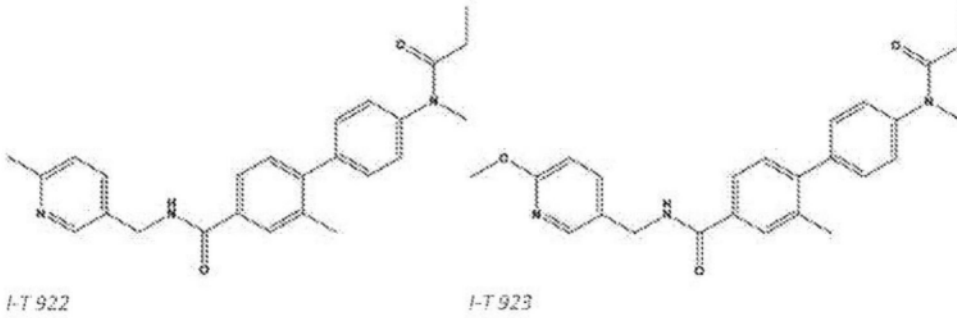
I-T916

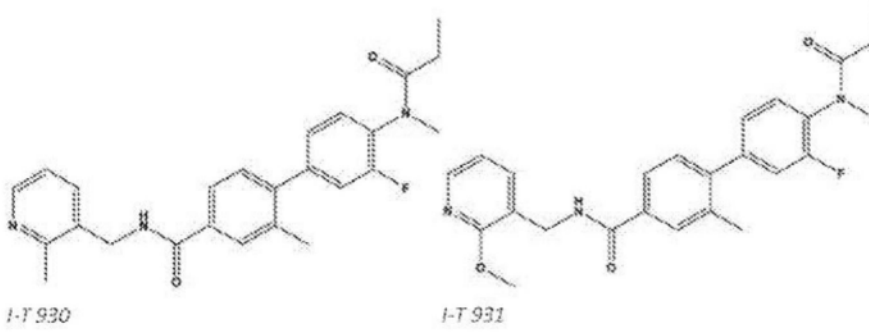
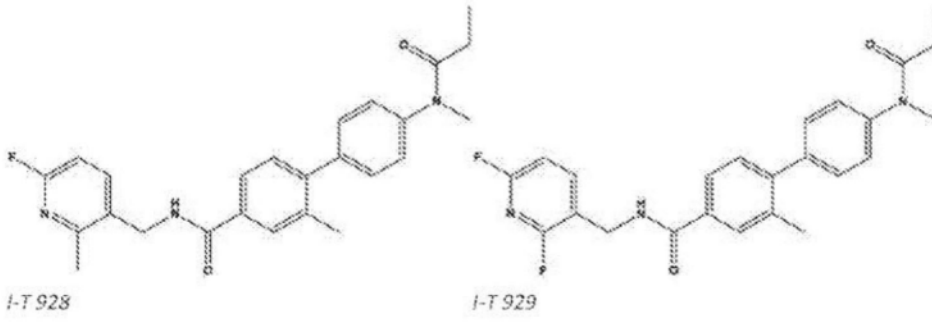


I-T917

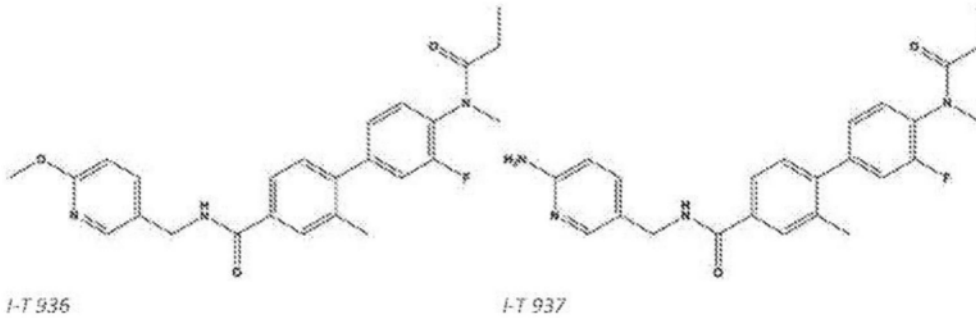
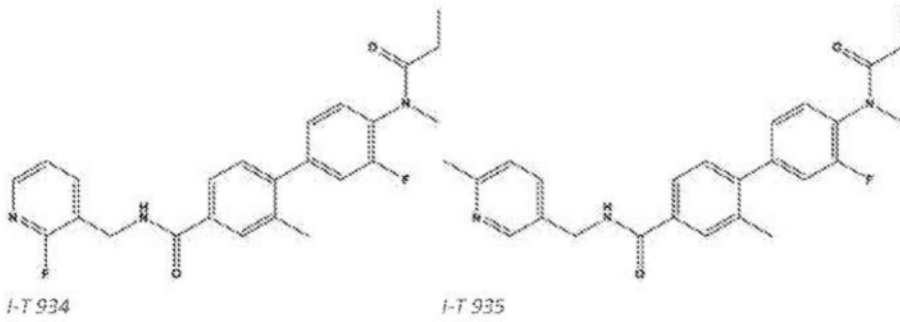
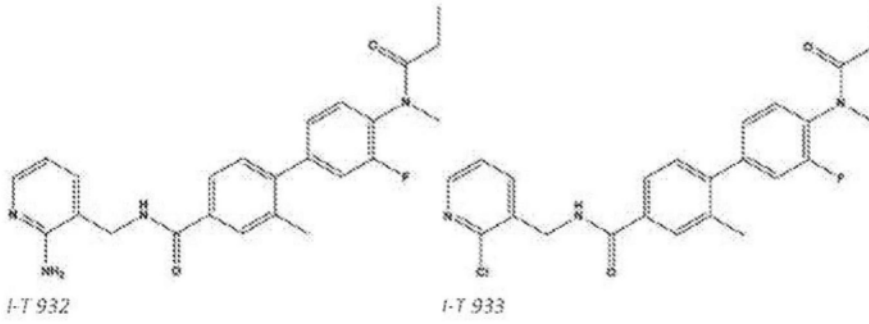


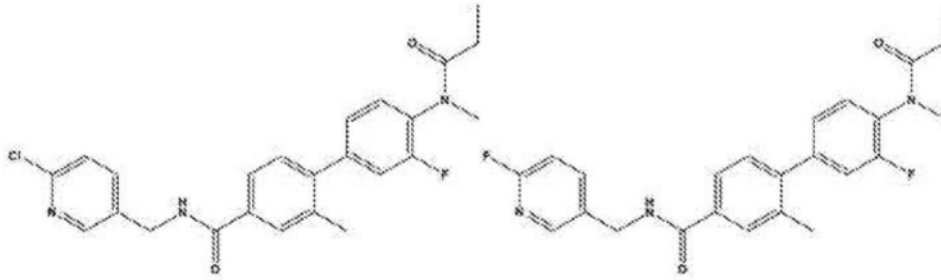
[0469]





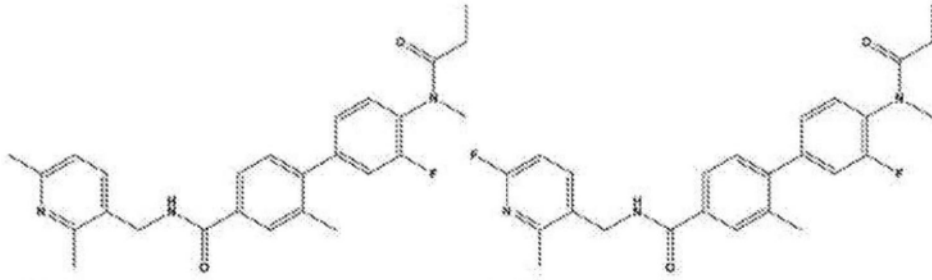
[0470]





I-T 938

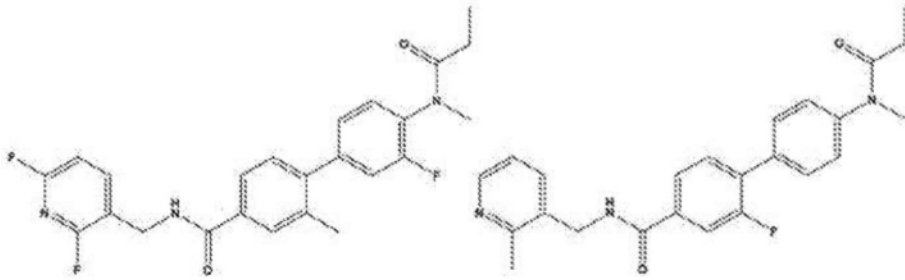
I-T 939



I-T 940

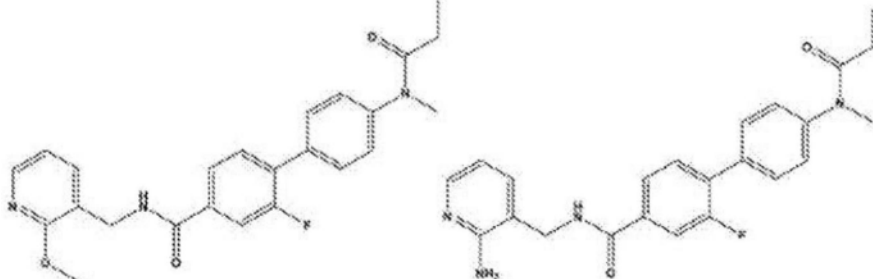
I-T 941

[0471]



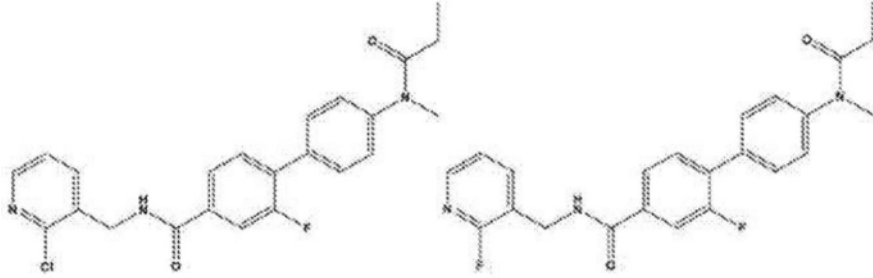
I-T 942

I-T 943



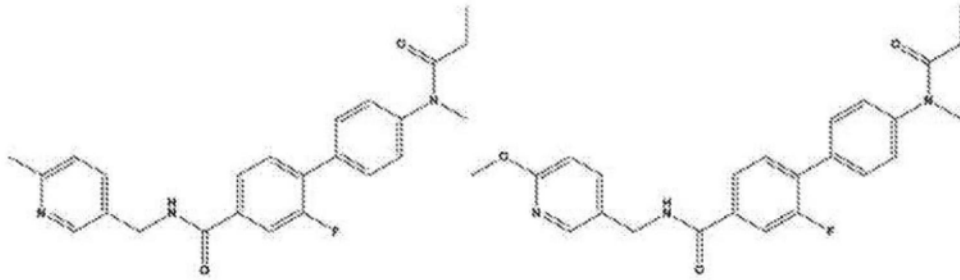
I-T 944

I-T 945



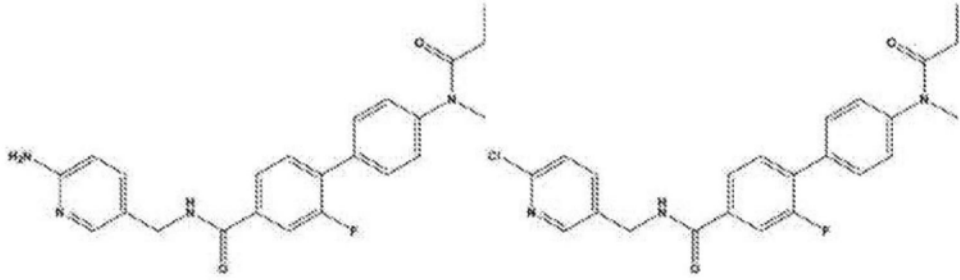
I-T 946

I-T 947



I-T 948

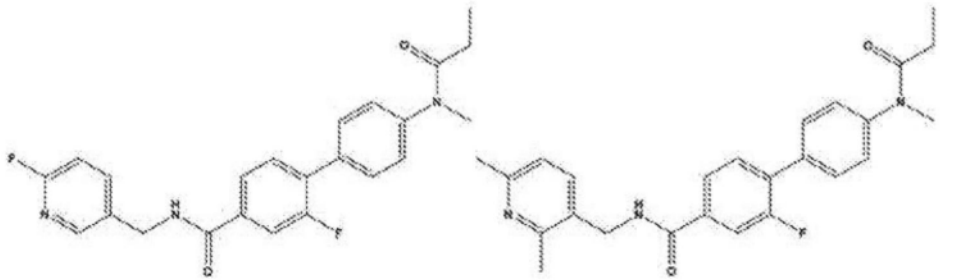
I-T 949



I-T 950

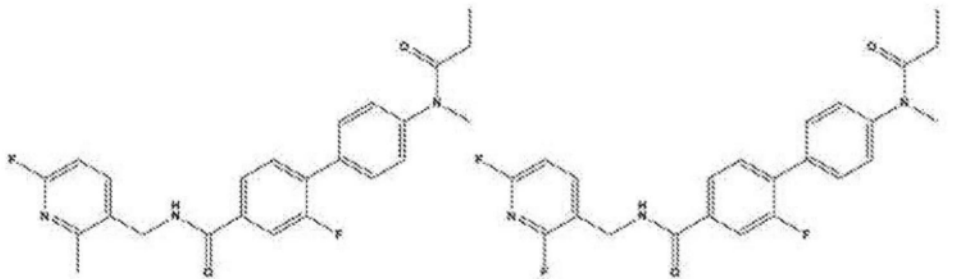
I-T 951

[0472]



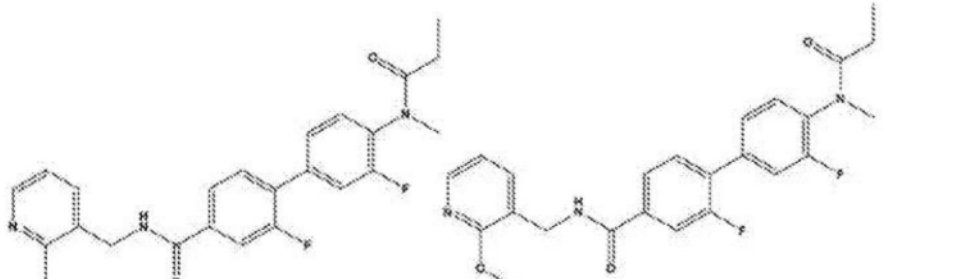
I-T 952

I-T 953



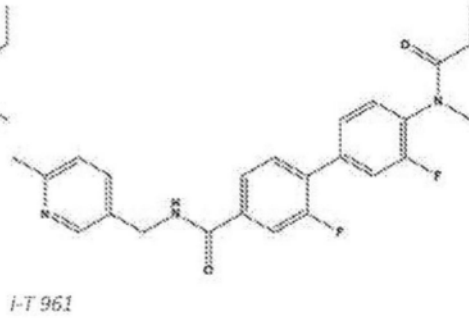
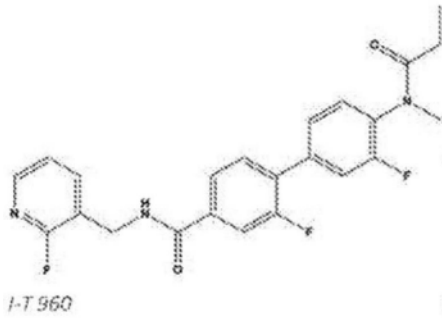
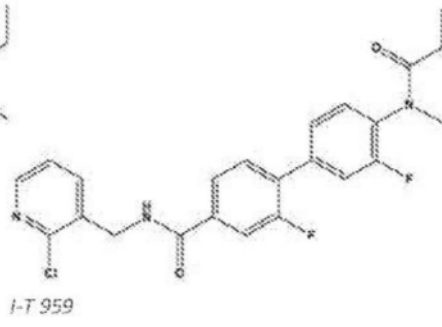
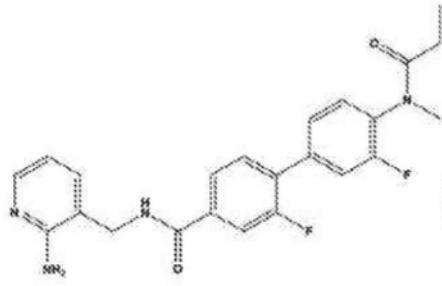
I-T 954

I-T 955

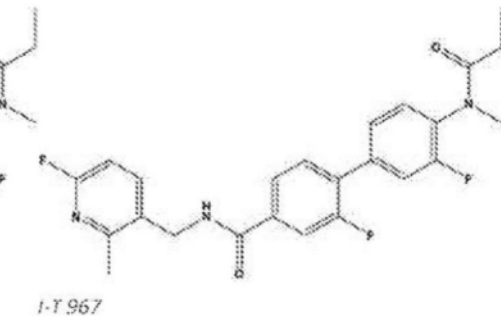
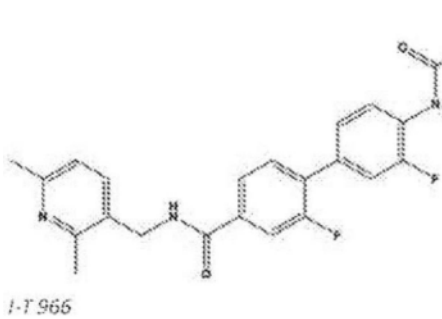
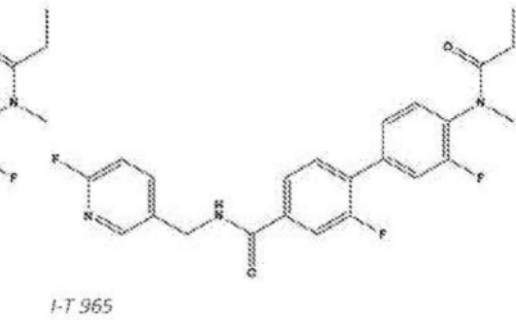
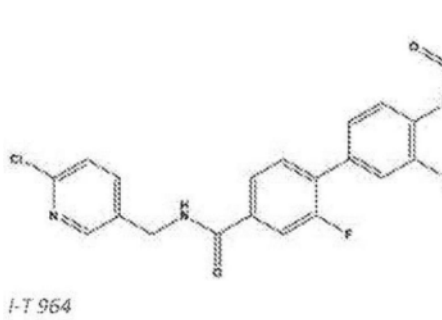
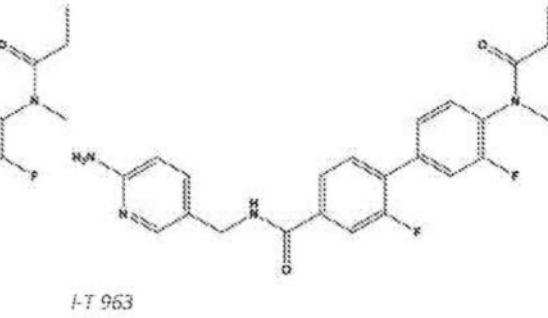
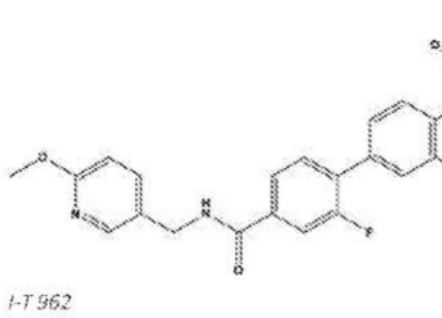


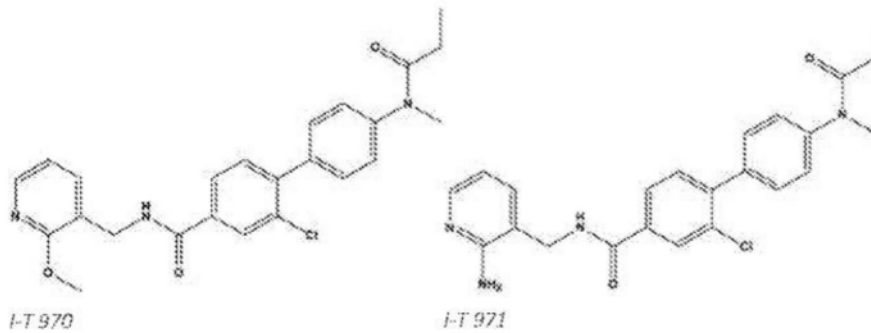
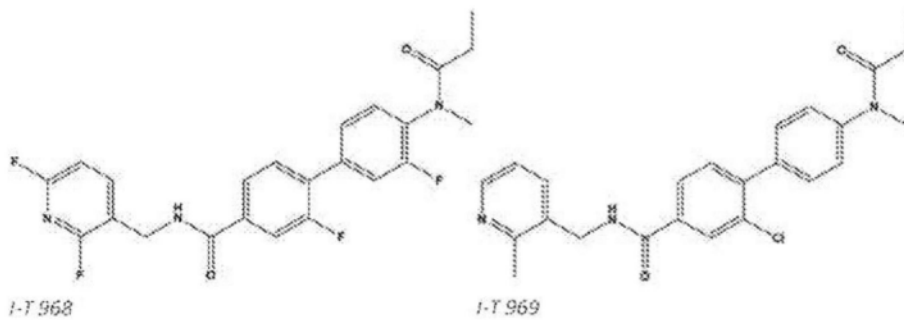
I-T 956

I-T 957

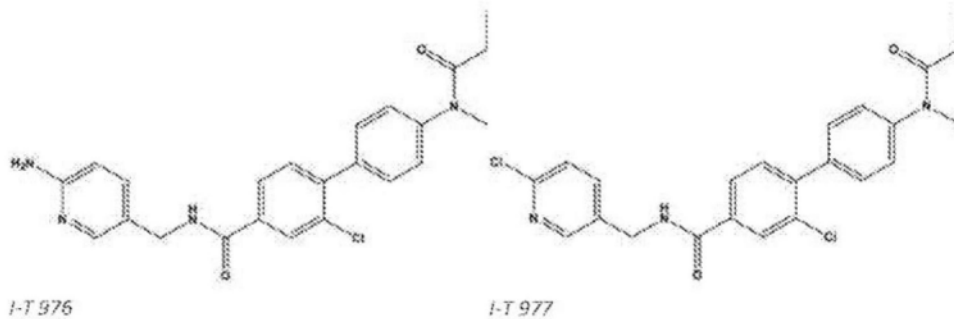
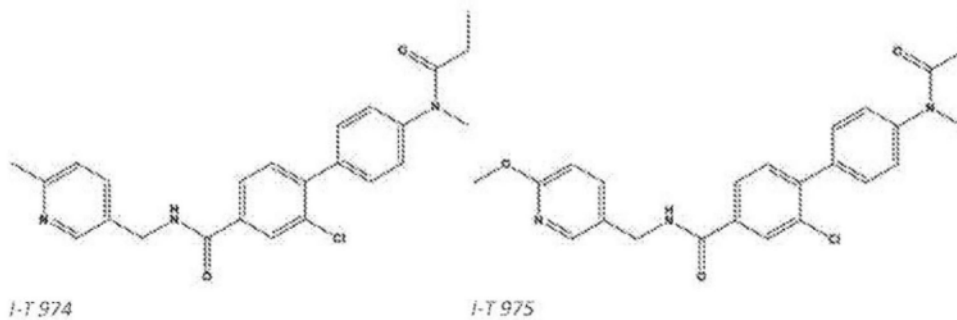
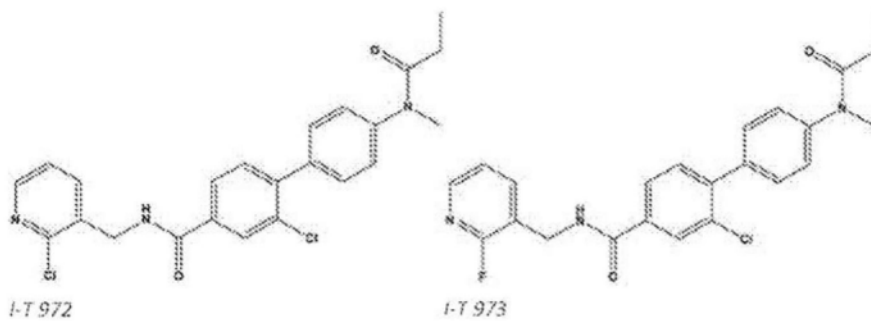


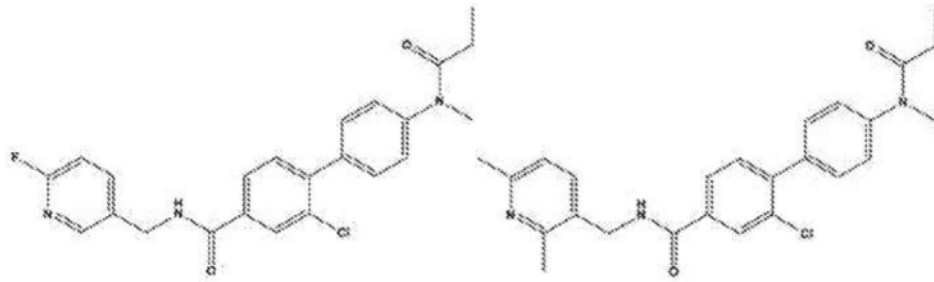
[0473]





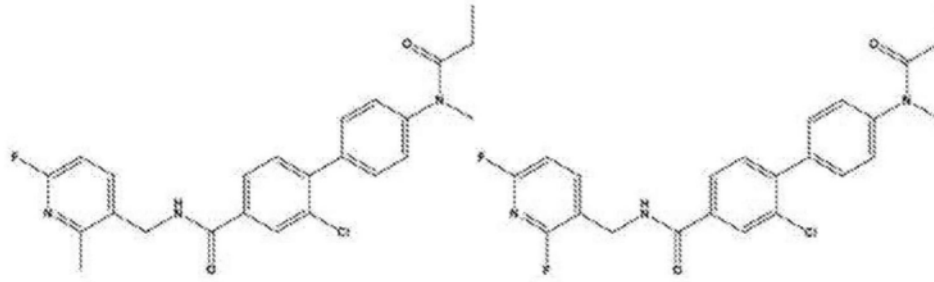
[0474]





I-T 978

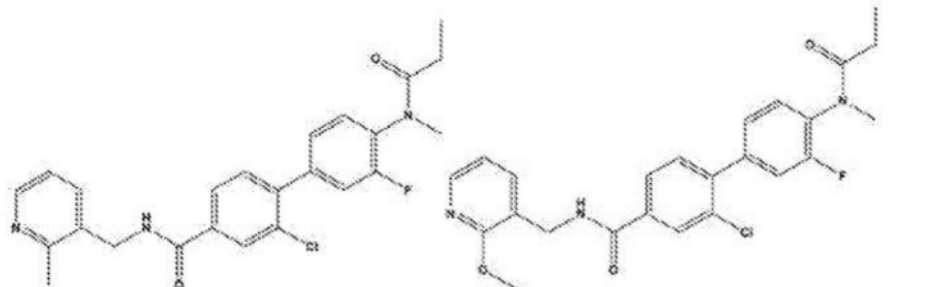
I-T 979



I-T 980

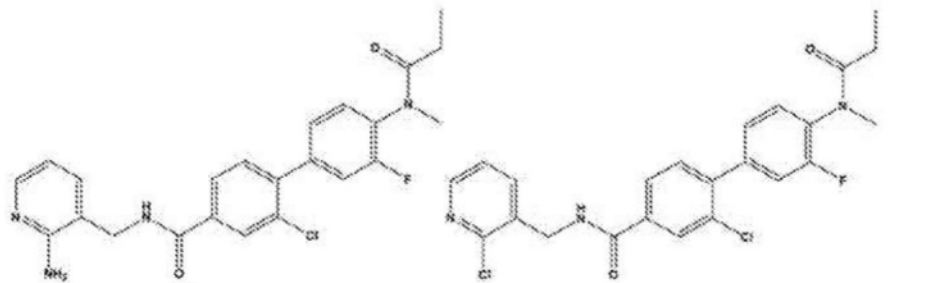
I-T 981

[0475]



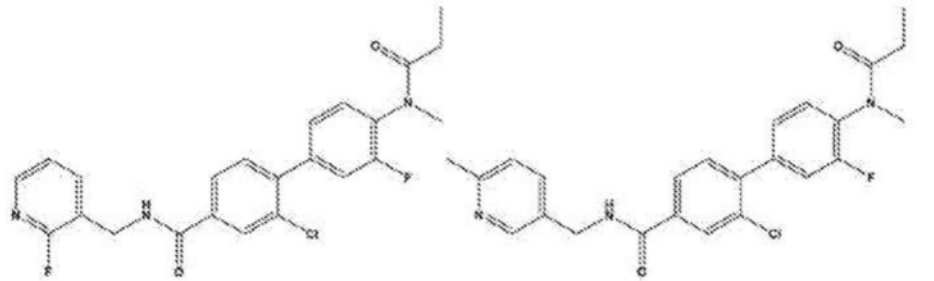
I-T 982

I-T 983



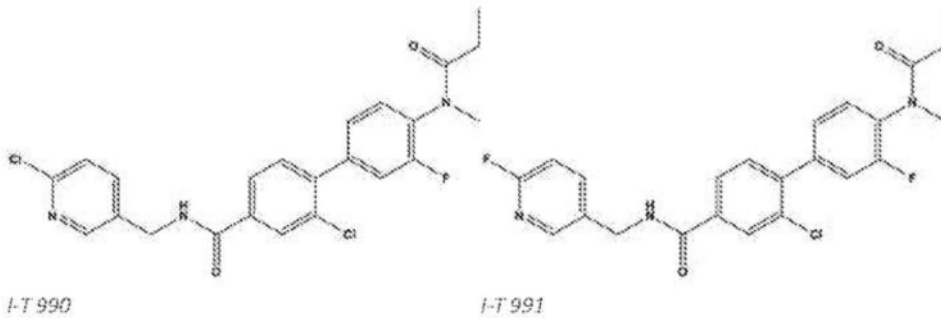
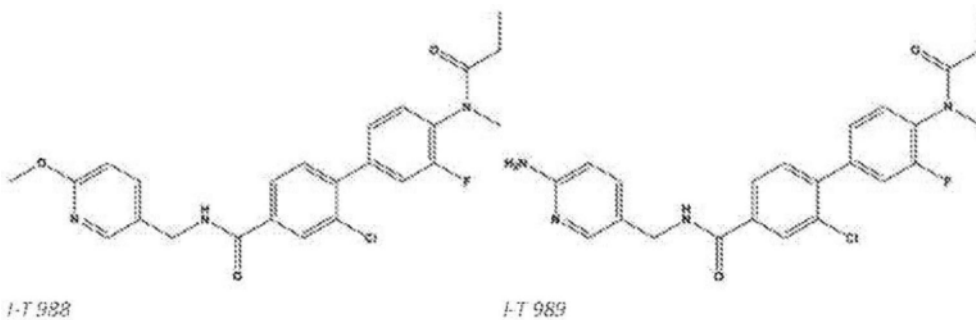
I-T 984

I-T 985

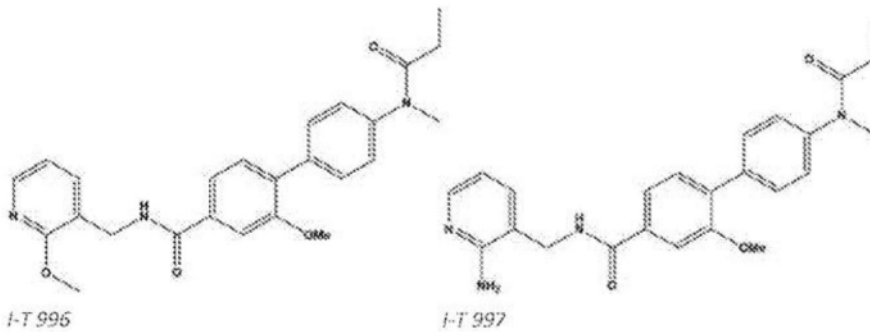
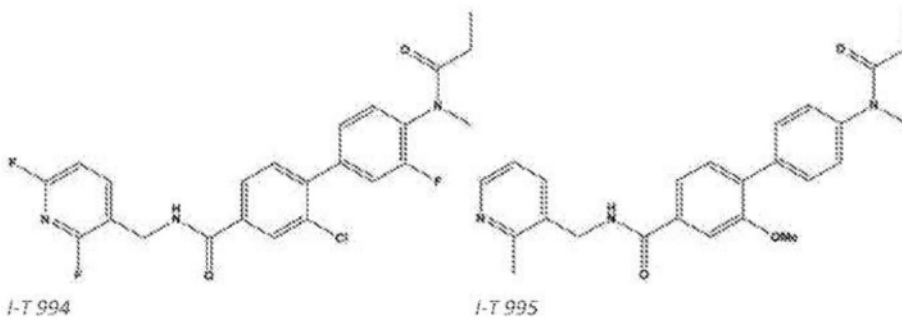
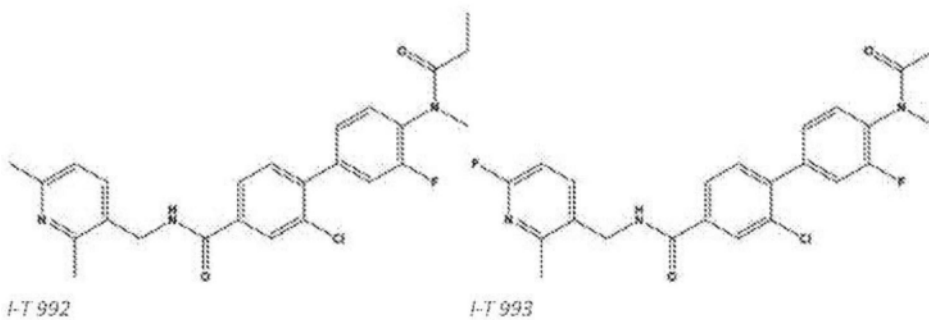


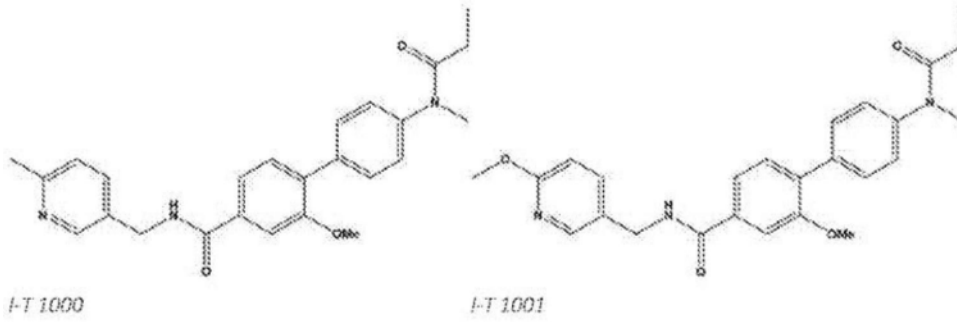
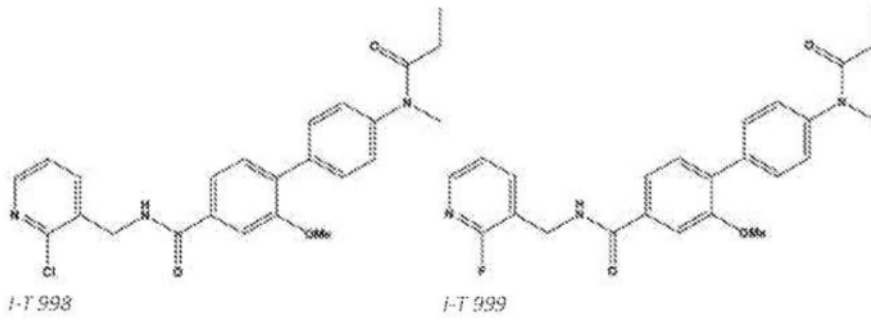
I-T 986

I-T 987

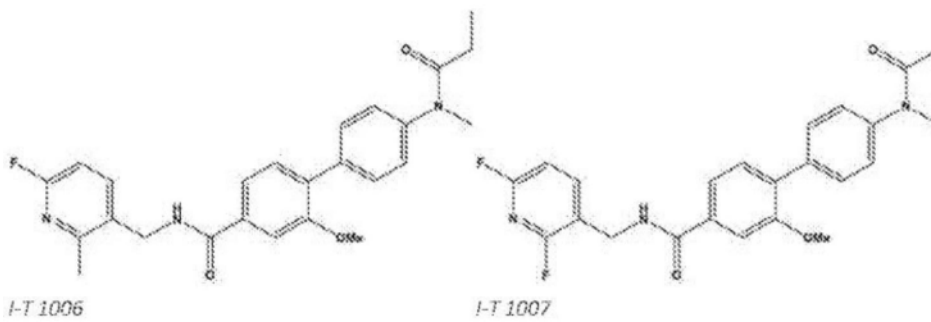
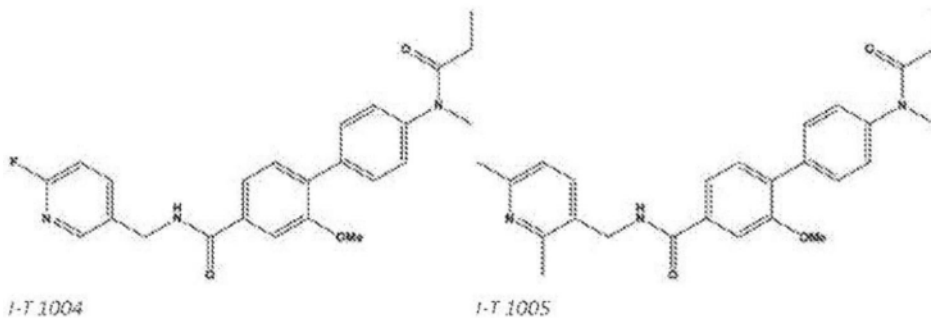
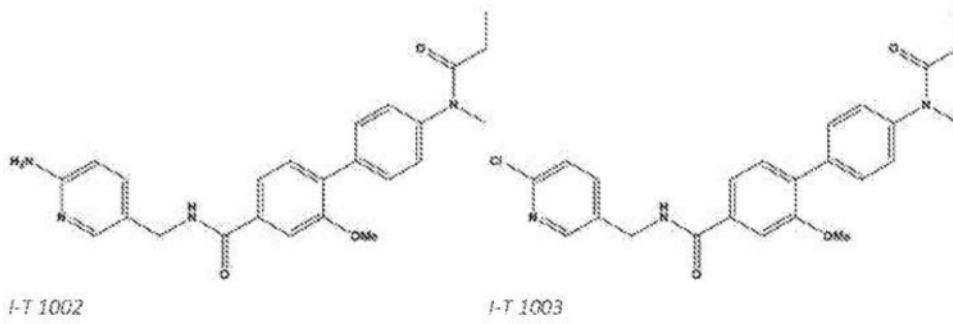


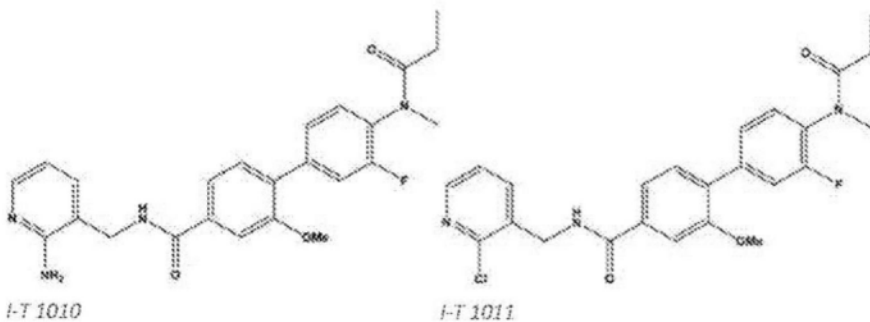
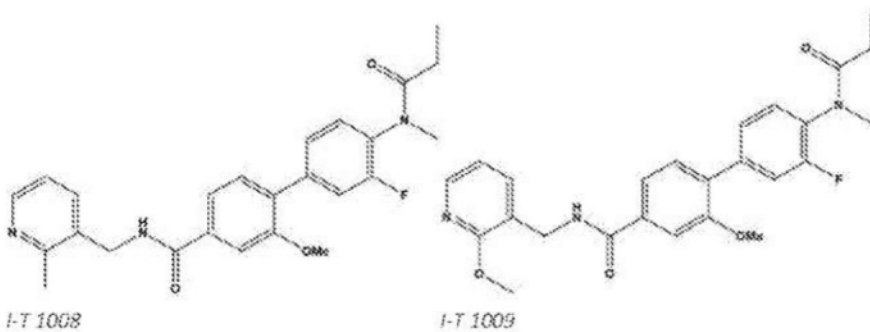
[0476]



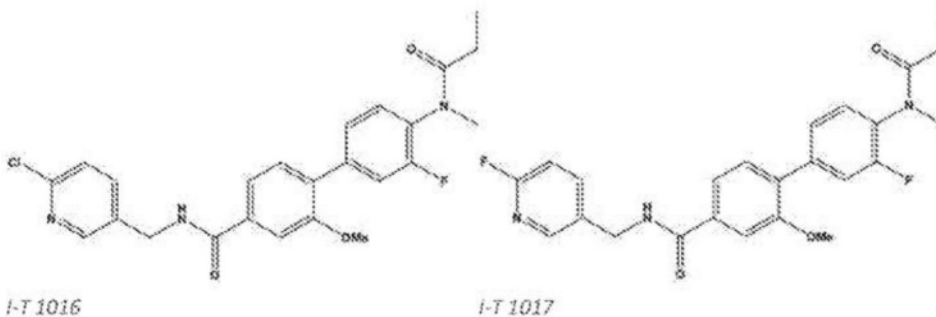
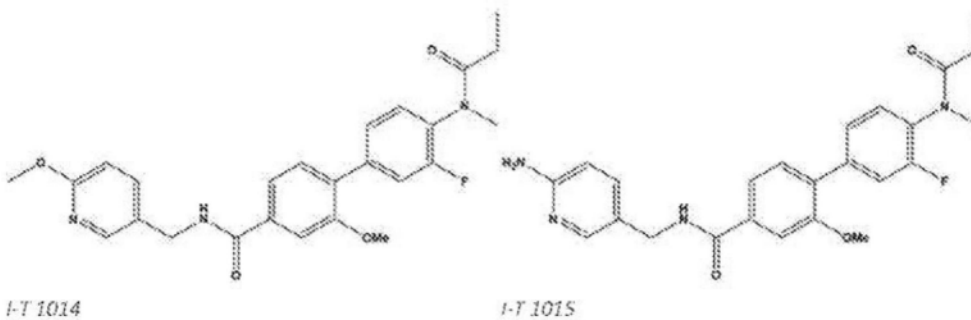
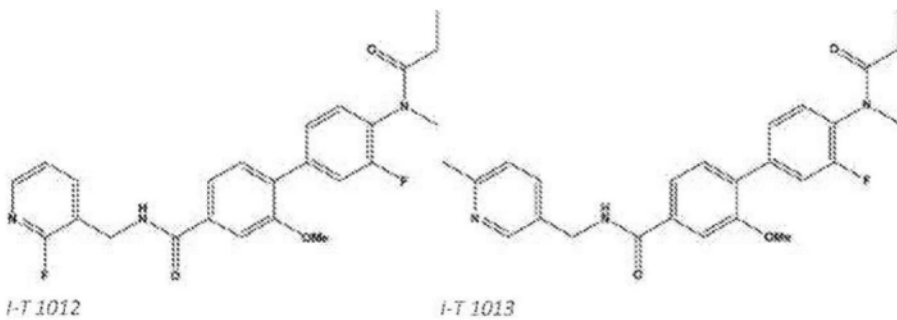


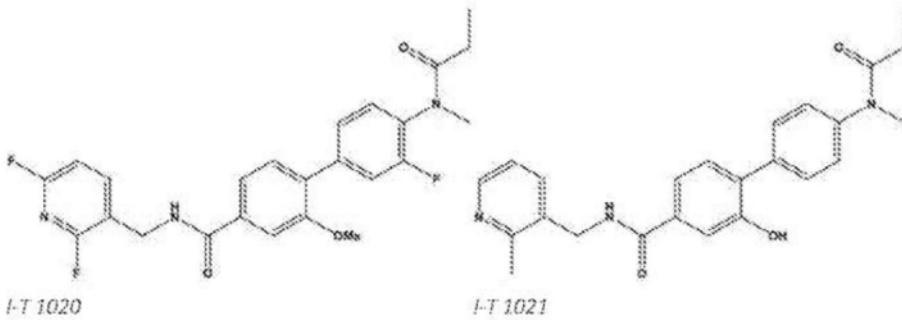
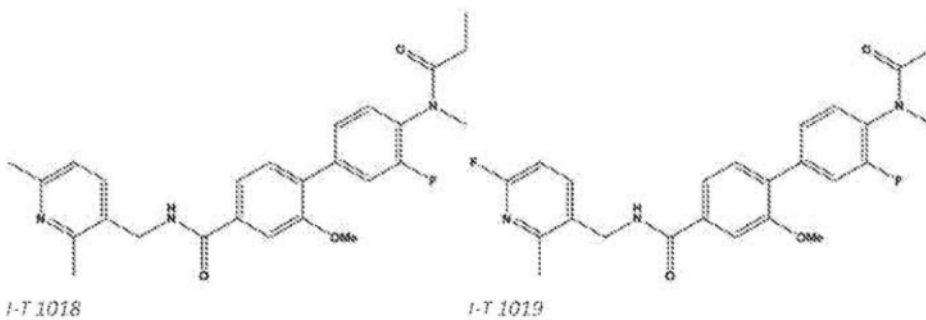
[0477]



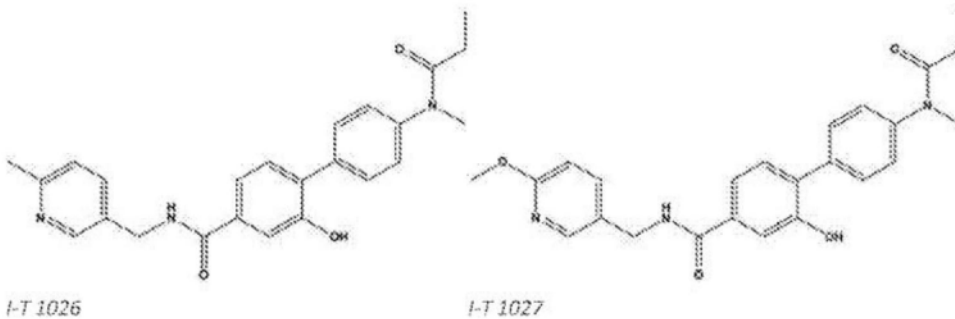
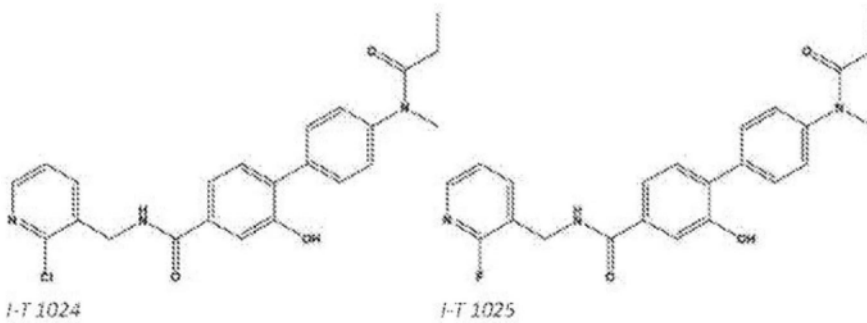
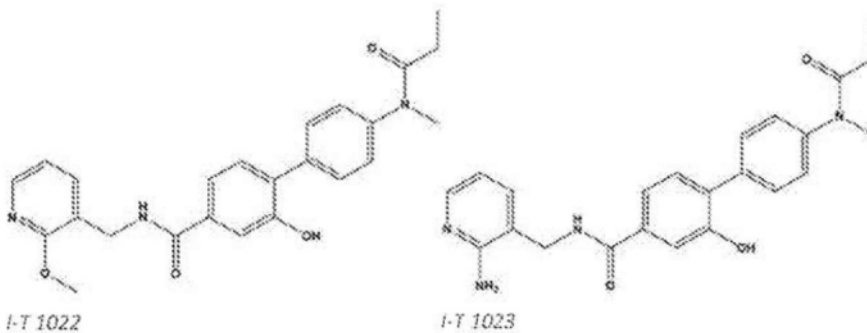


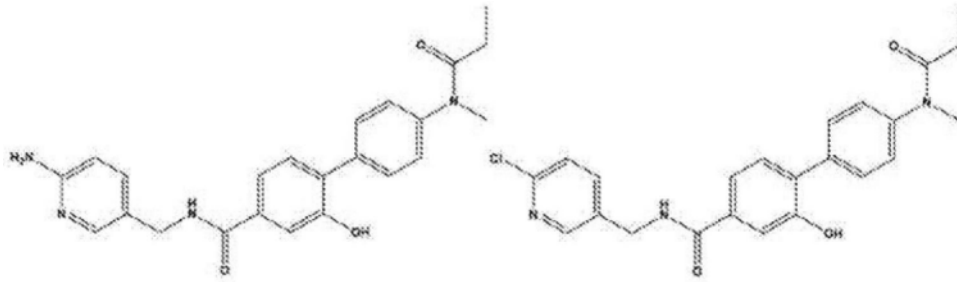
[0478]





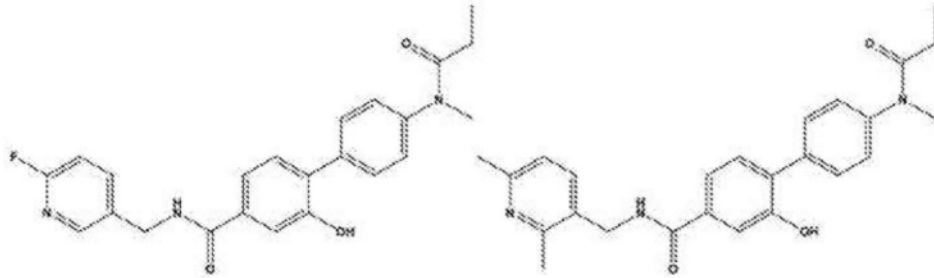
[0479]





I-T 1028

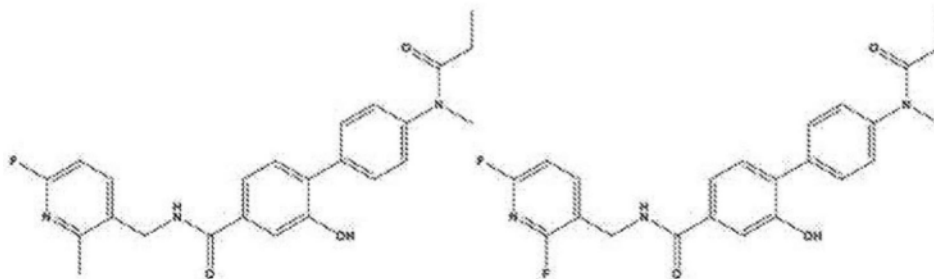
I-T 1029



I-T 1030

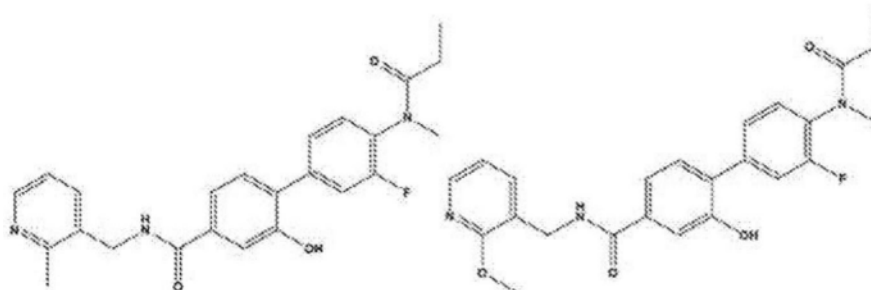
I-T 1031

[0480]



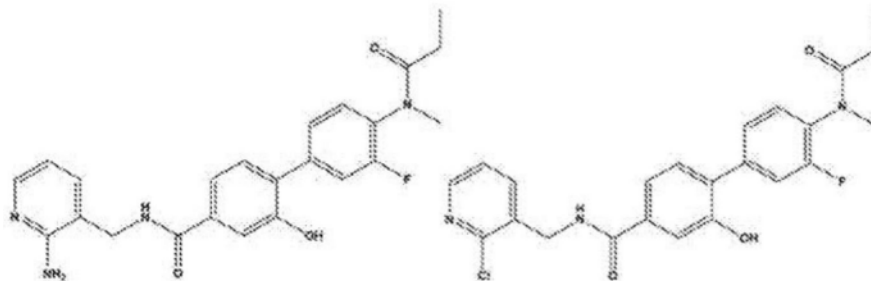
I-T 1032

I-T 1033



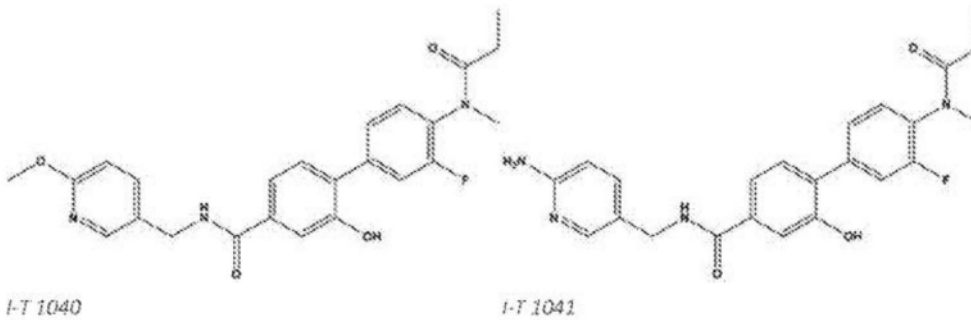
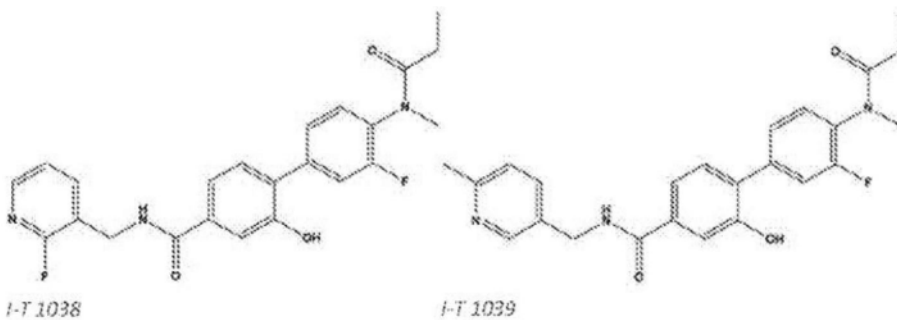
I-T 1034

I-T 1035

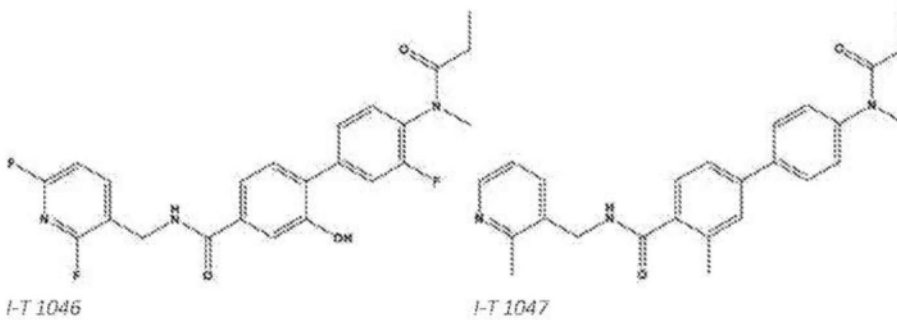
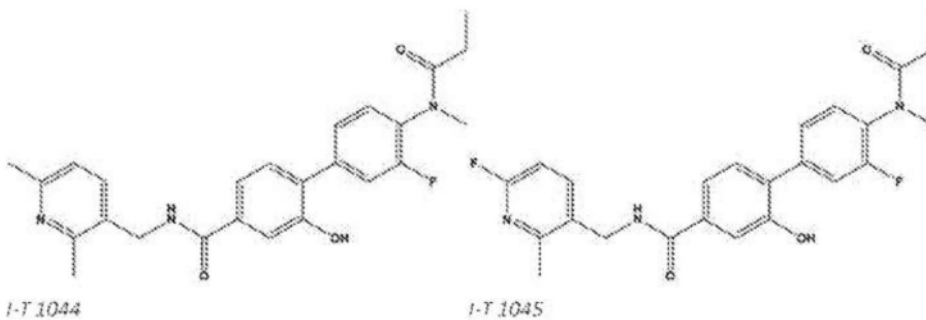
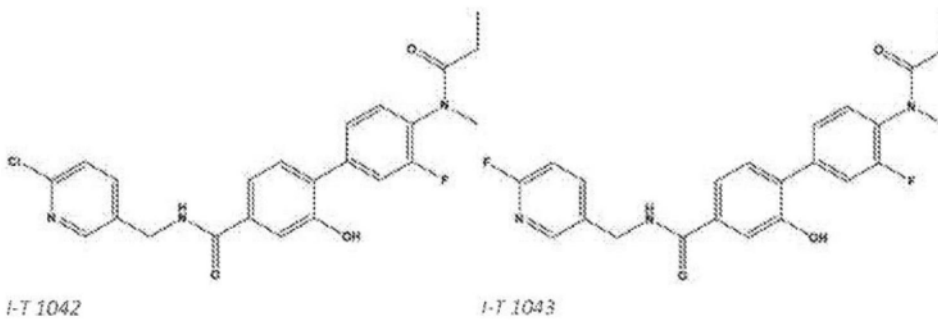


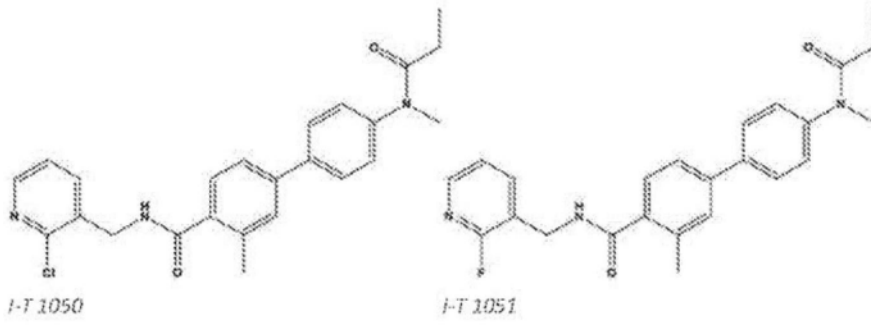
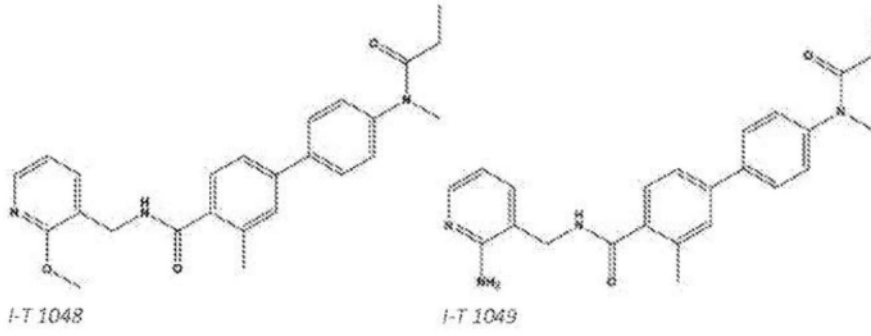
I-T 1036

I-T 1037

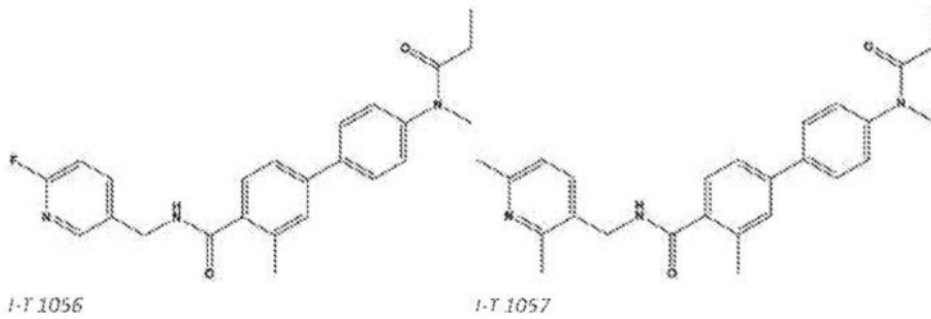
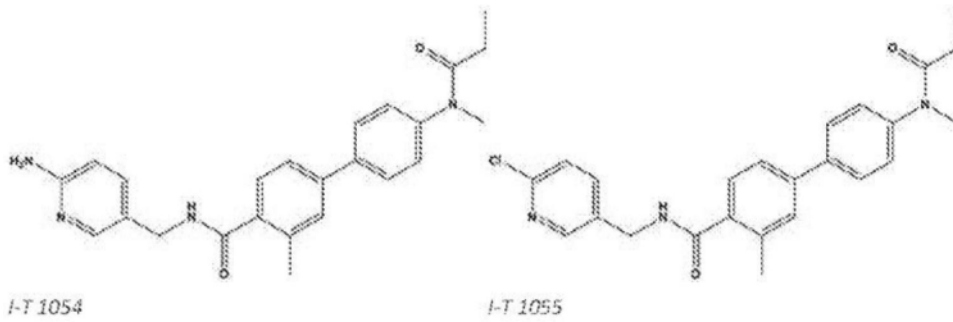
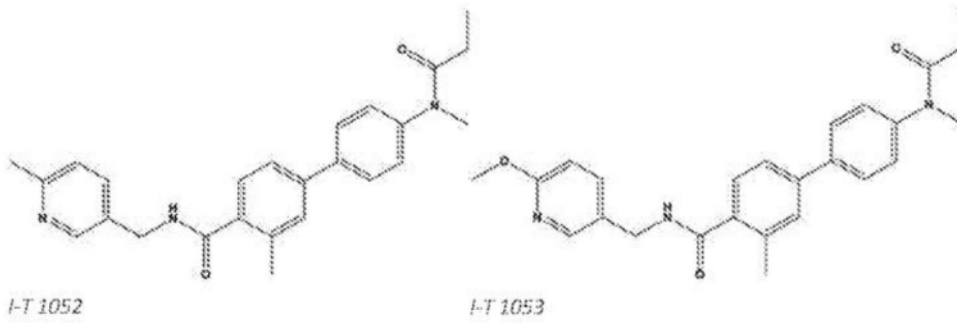


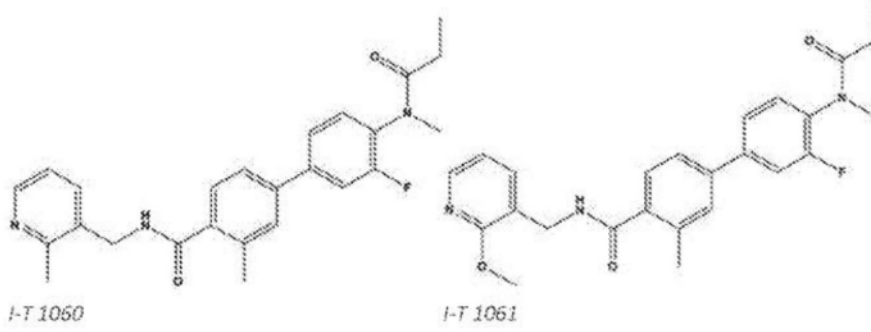
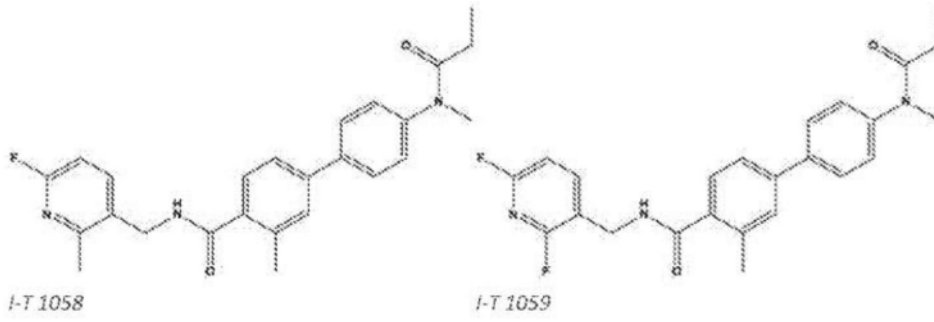
[0481]



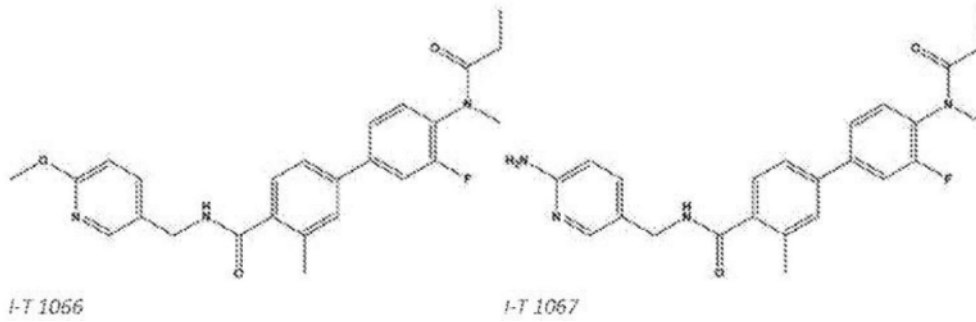
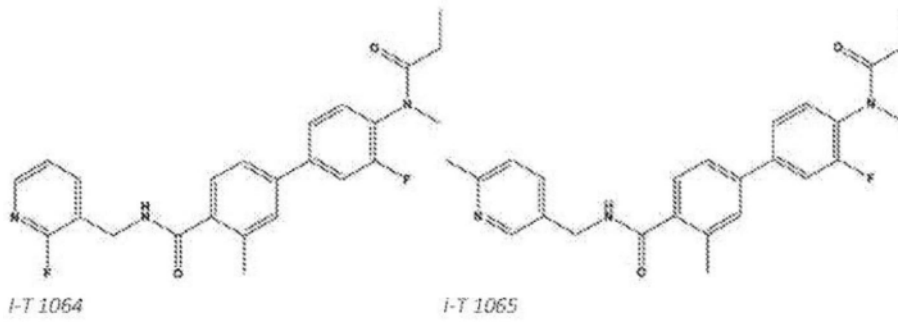
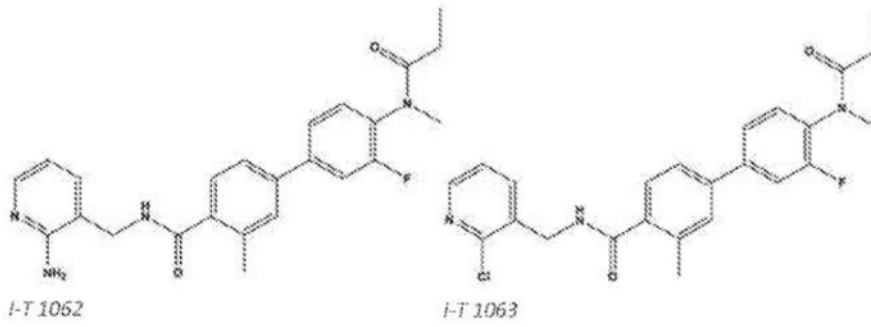


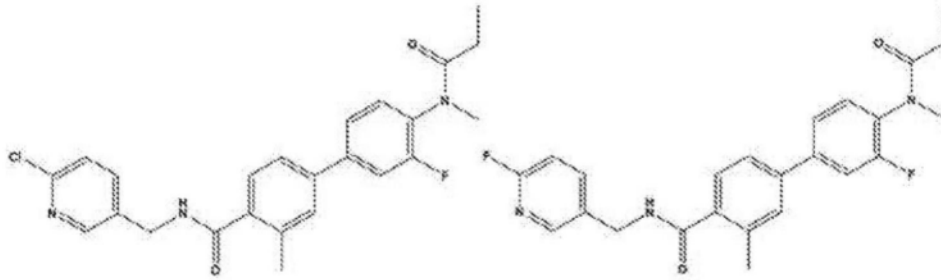
[0482]





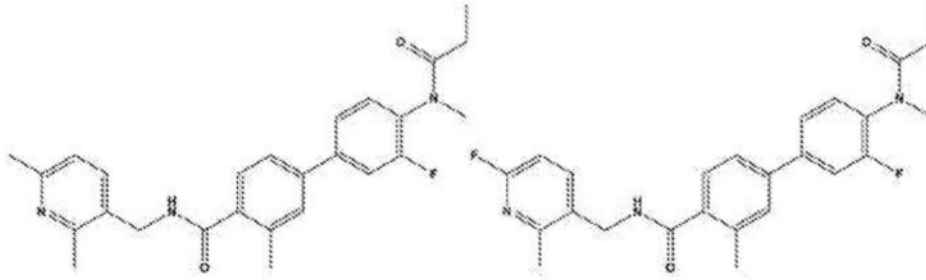
[0483]





I-T 1068

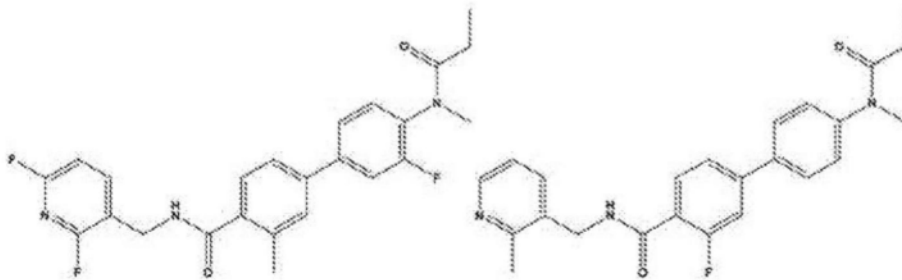
I-T 1069



I-T 1070

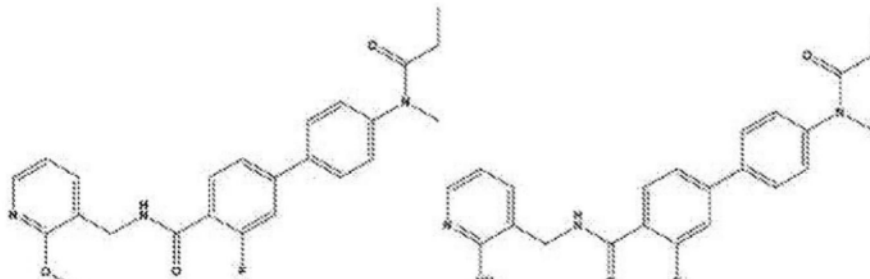
I-T 1071

[0484]



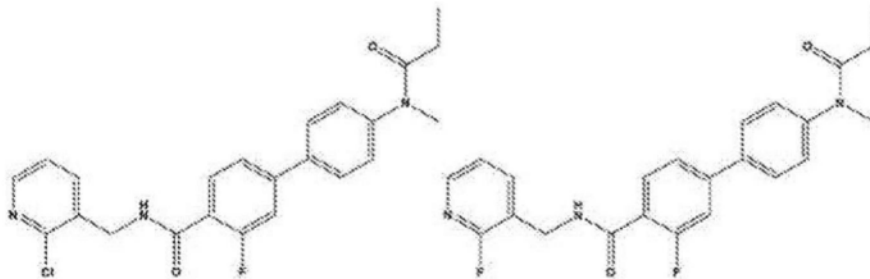
I-T 1072

I-T 1073



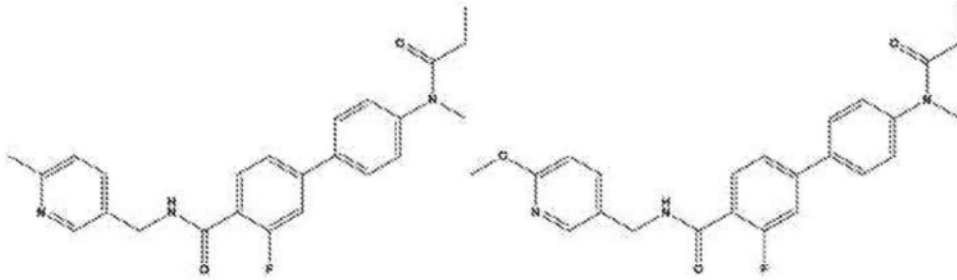
I-T 1074

I-T 1075



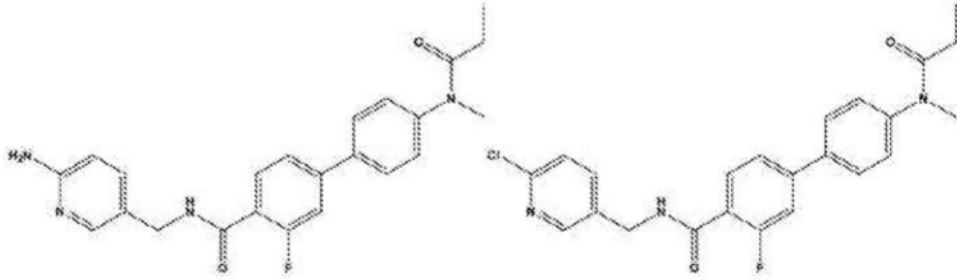
I-T 1076

I-T 1077



I-T 1078

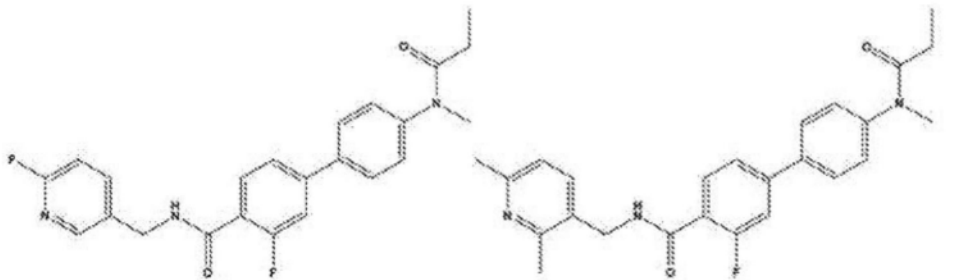
I-T 1079



I-T 1080

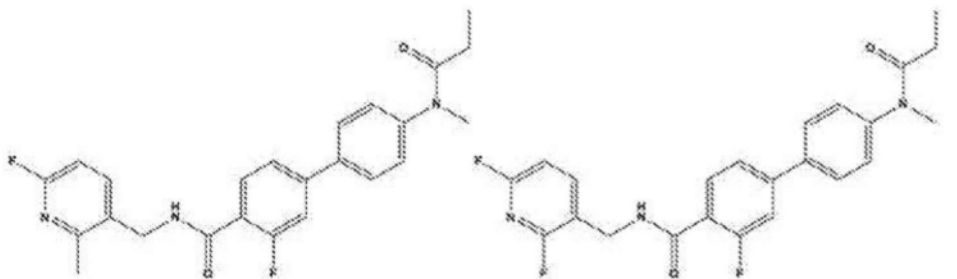
I-T 1081

[0485]



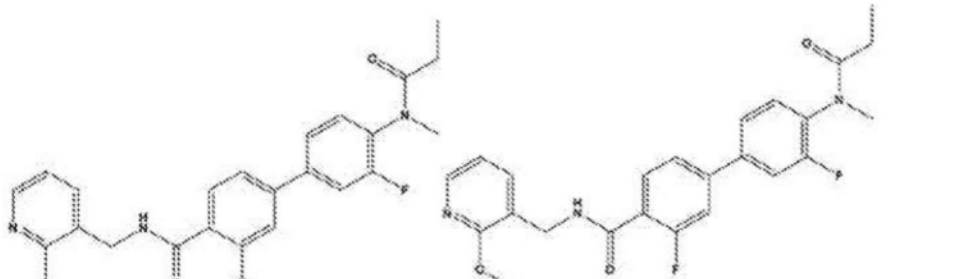
I-T 1082

I-T 1083



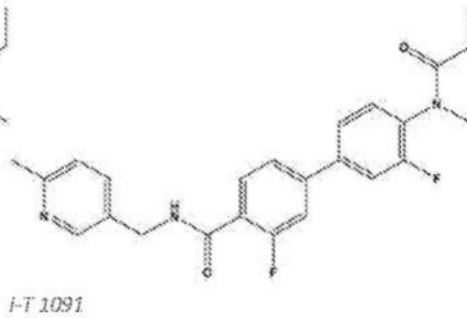
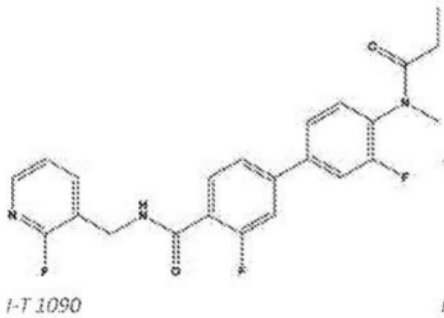
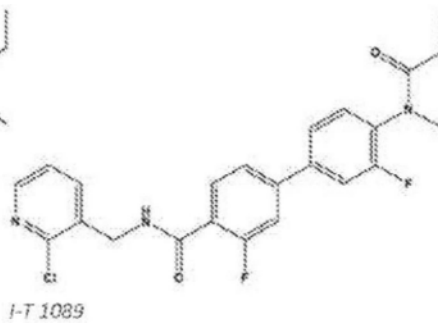
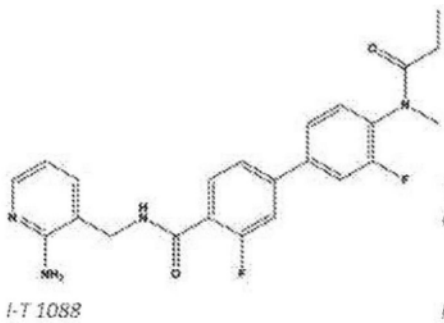
I-T 1084

I-T 1085

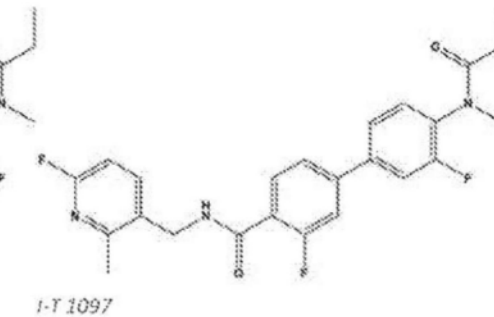
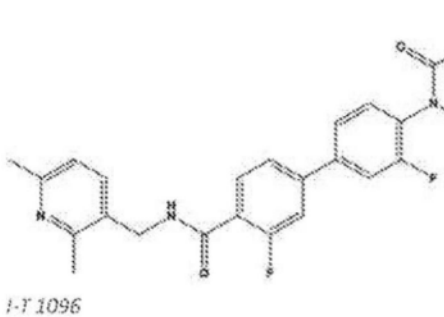
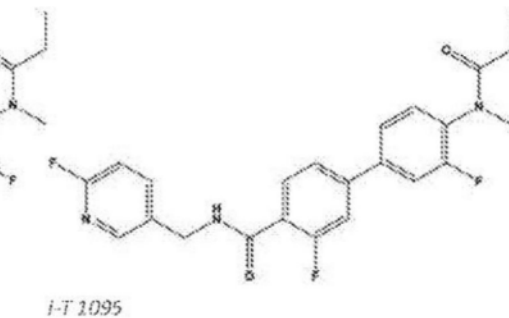
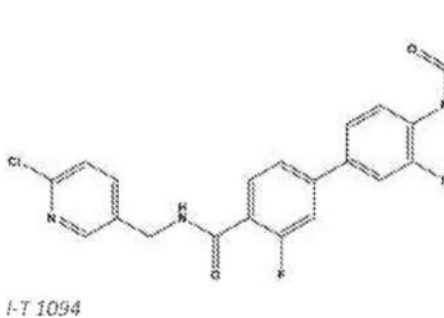
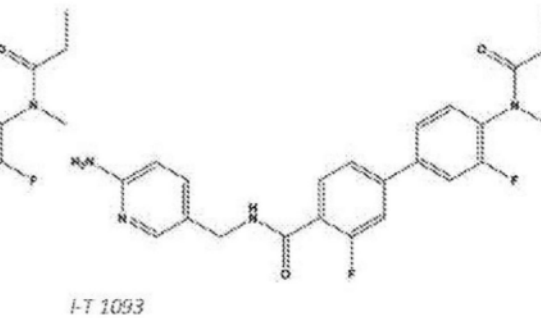
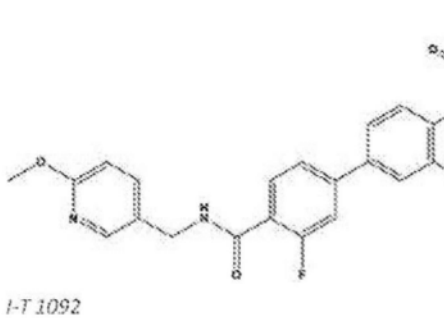


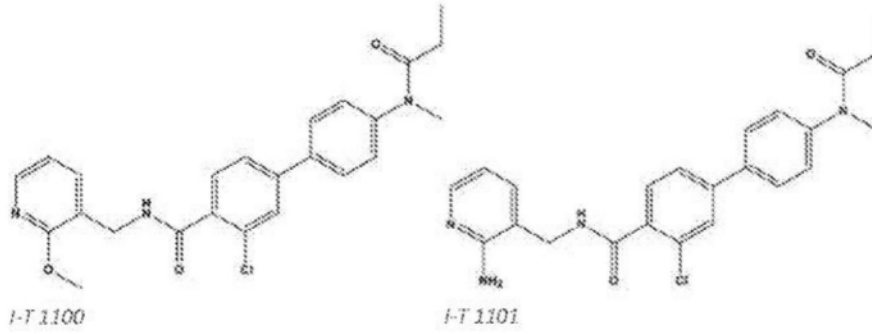
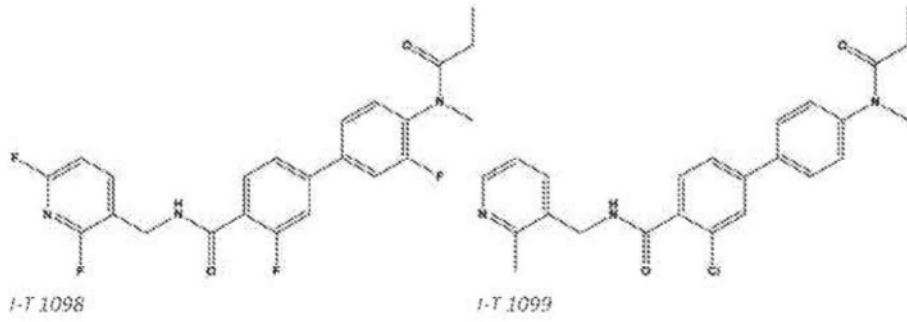
I-T 1086

I-T 1087

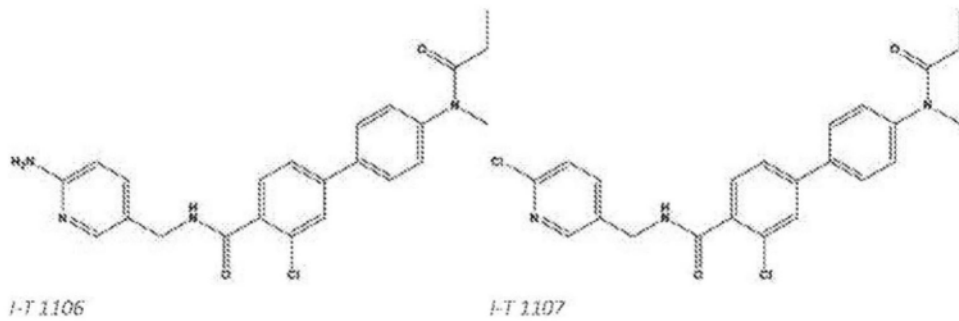
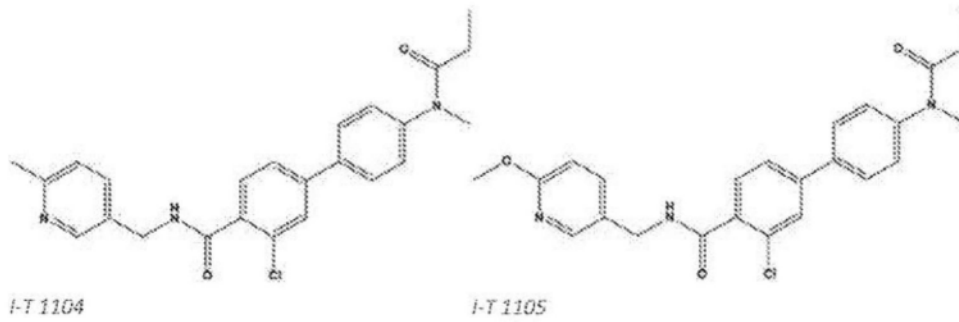
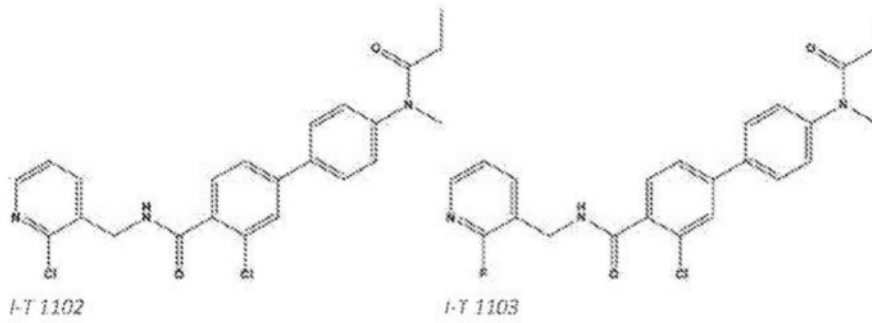


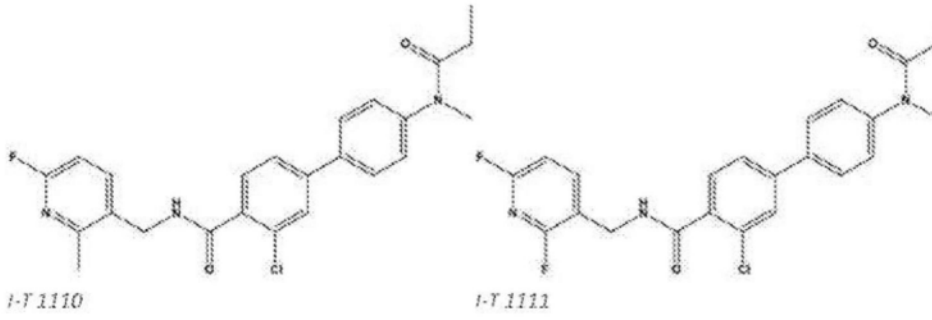
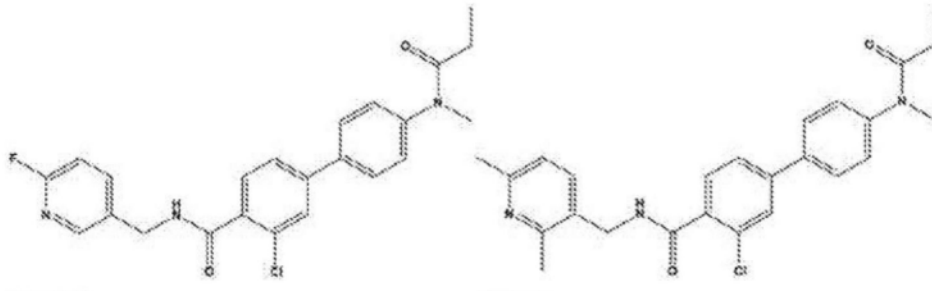
[0486]



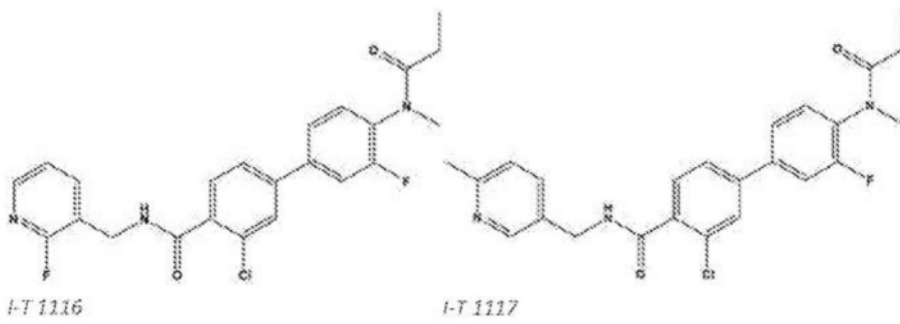
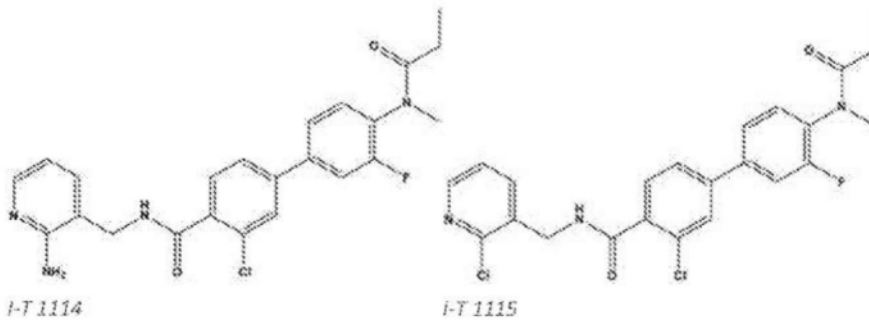
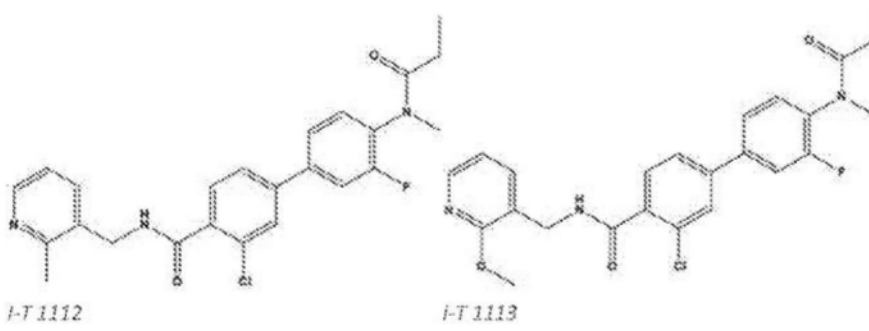


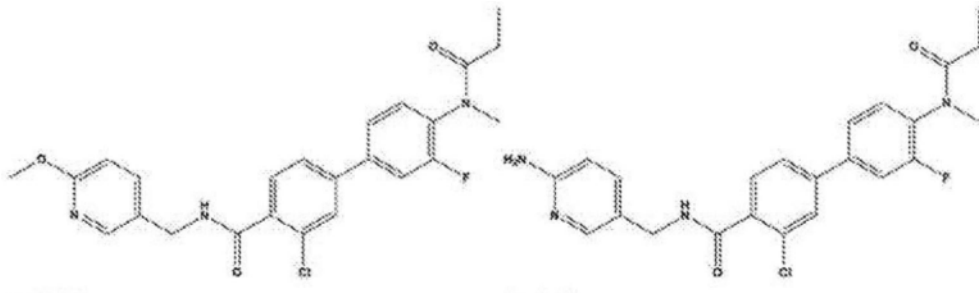
[0487]





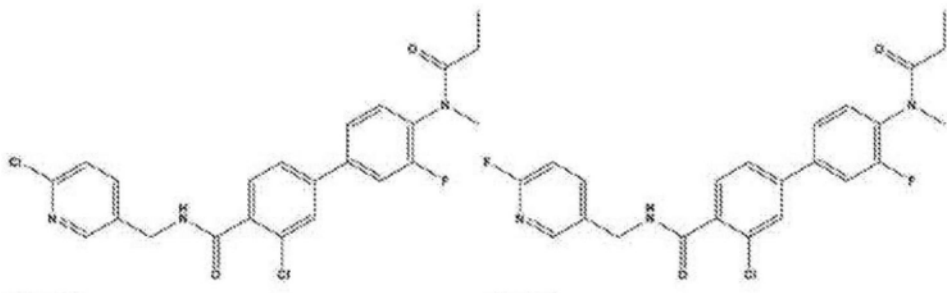
[0488]





I-T 1118

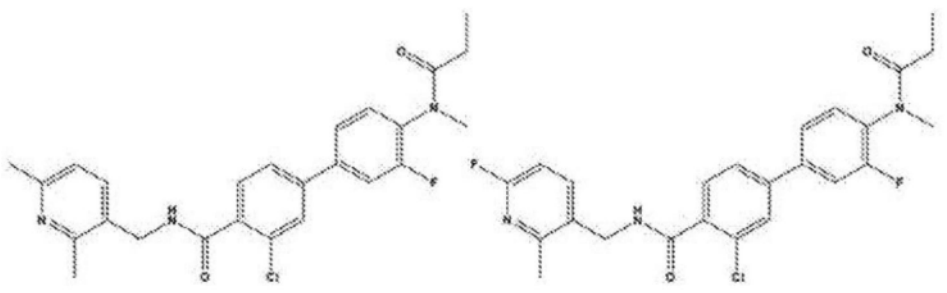
I-T 1119



I-T 1120

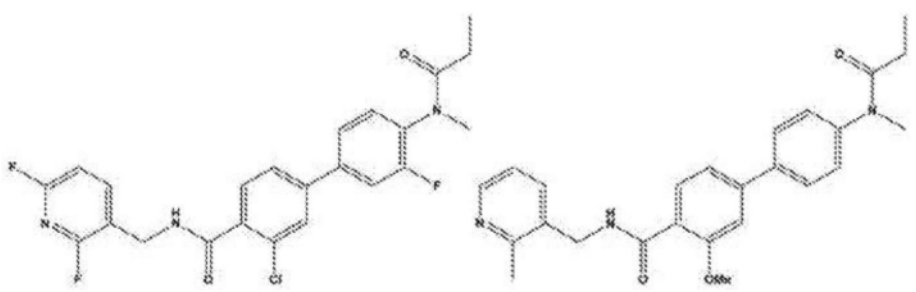
I-T 1121

[0489]



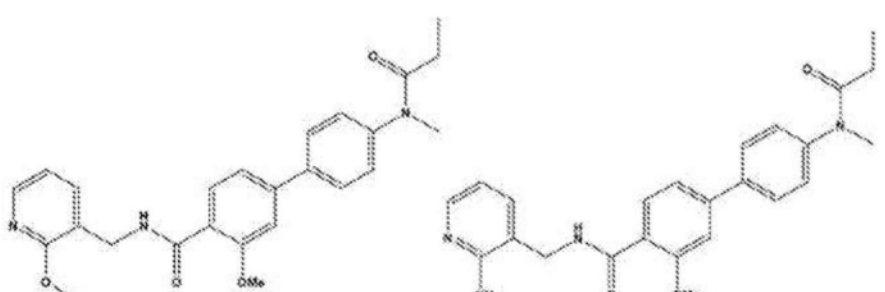
I-T 1122

I-T 1123



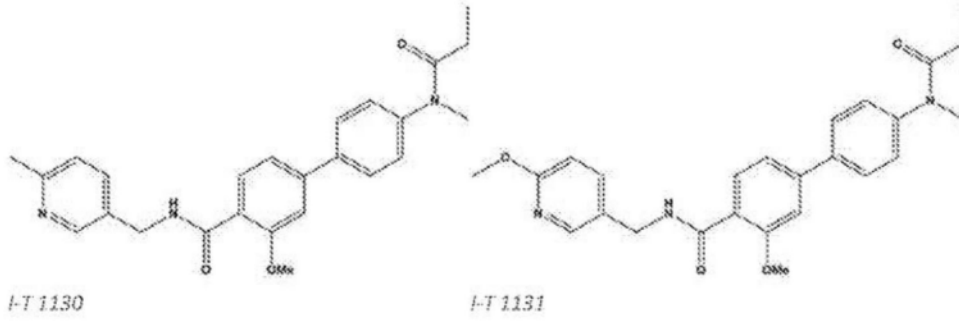
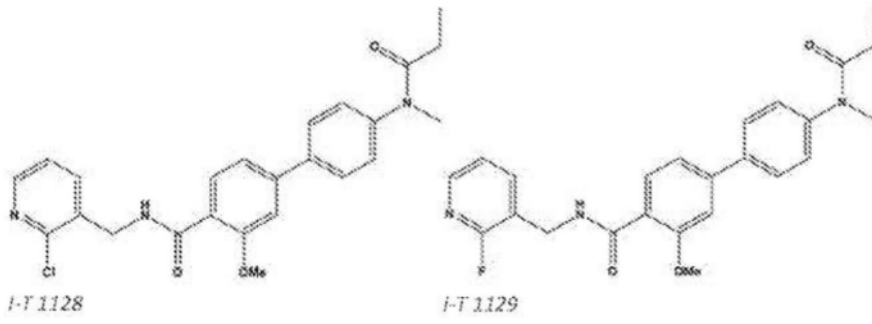
I-T 1124

I-T 1125

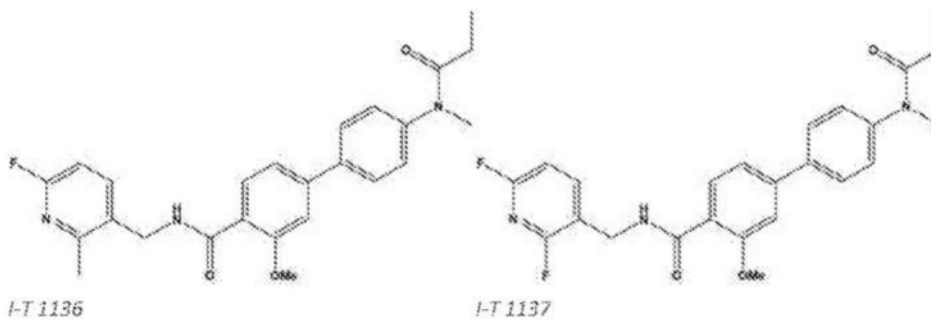
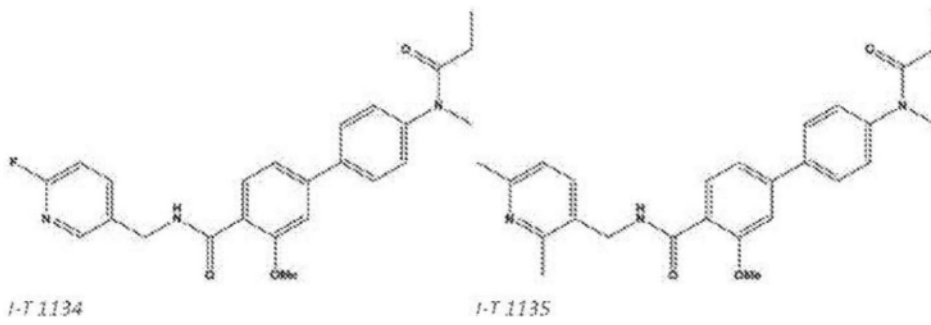
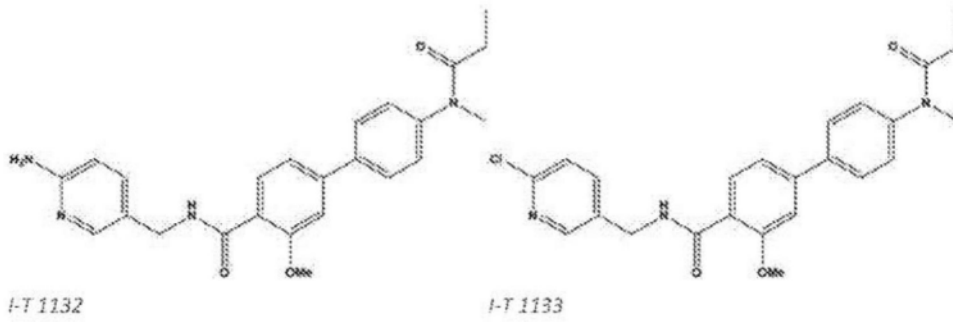


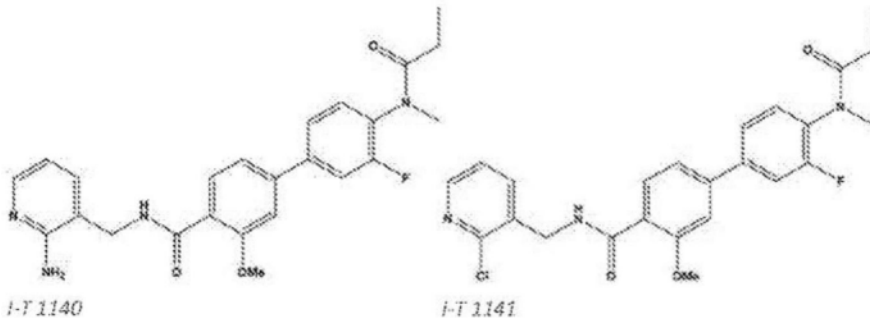
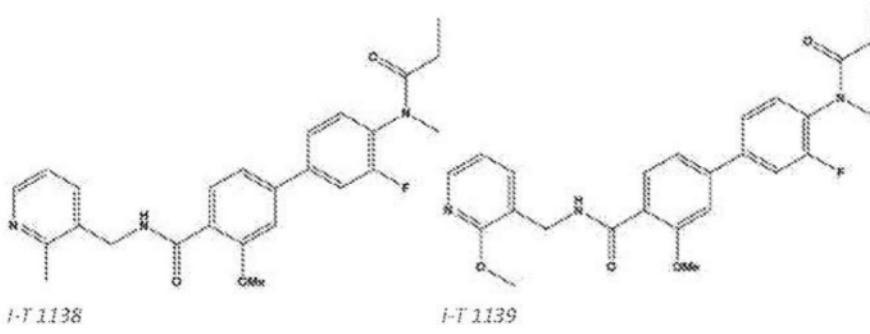
I-T 1126

I-T 1127

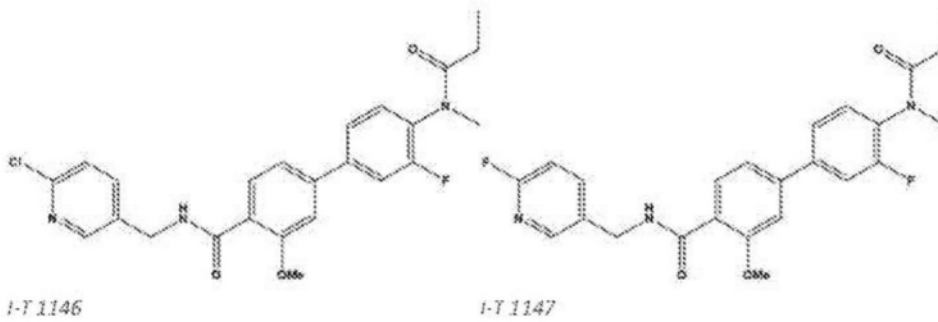
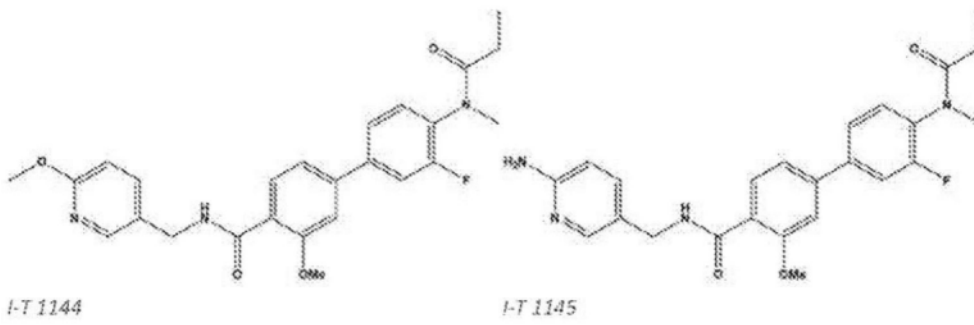
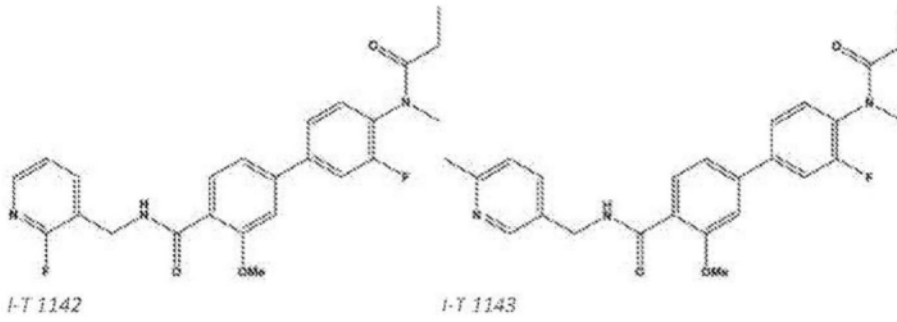


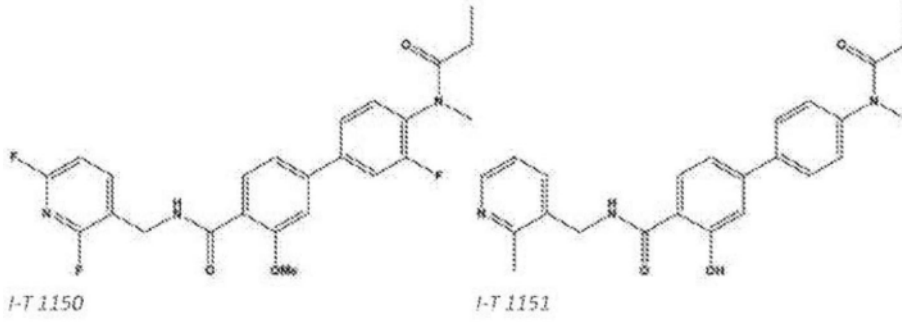
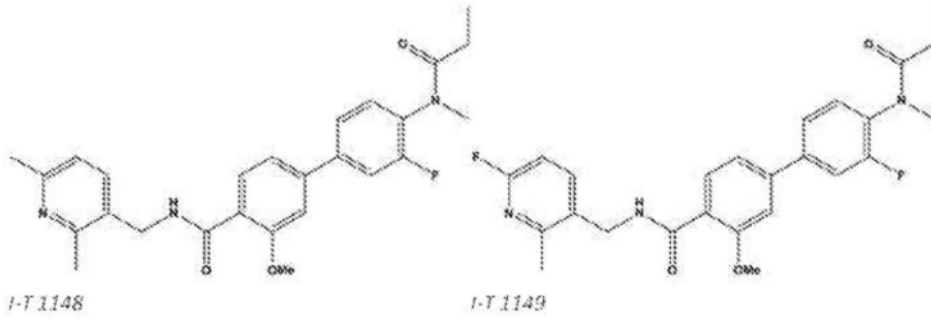
[0490]



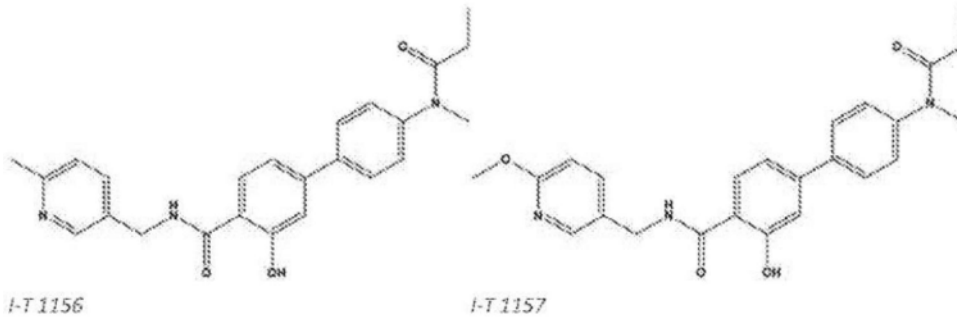
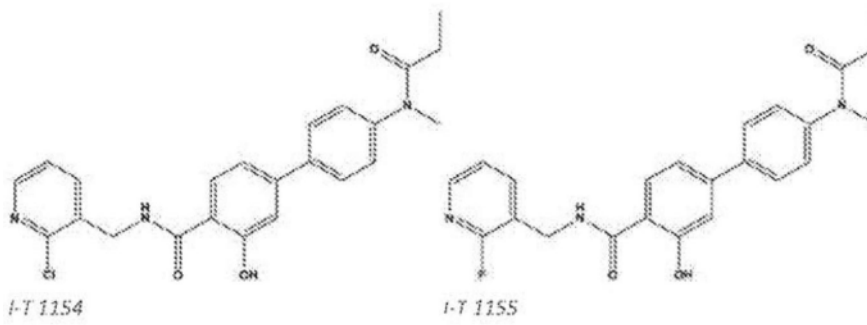
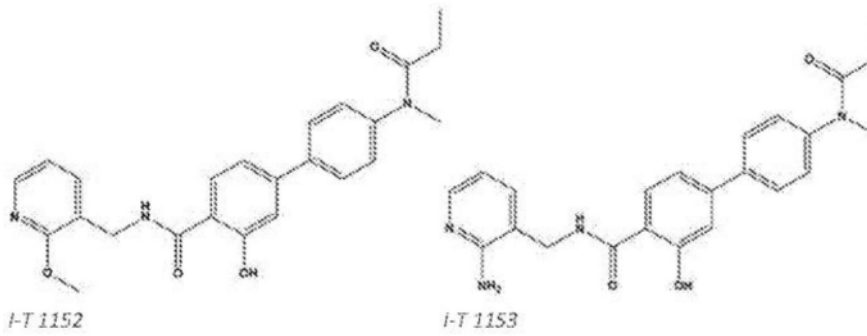


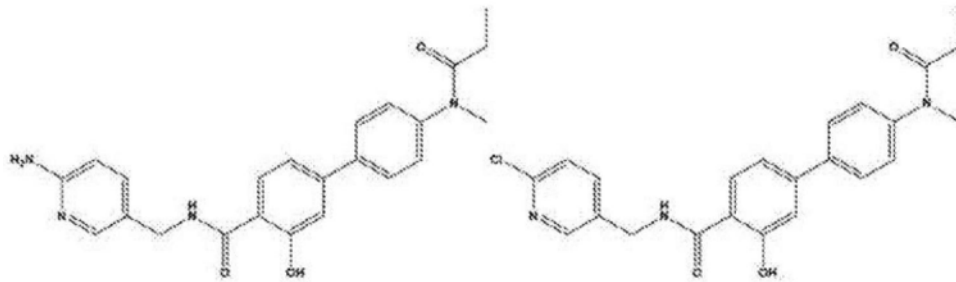
[0491]





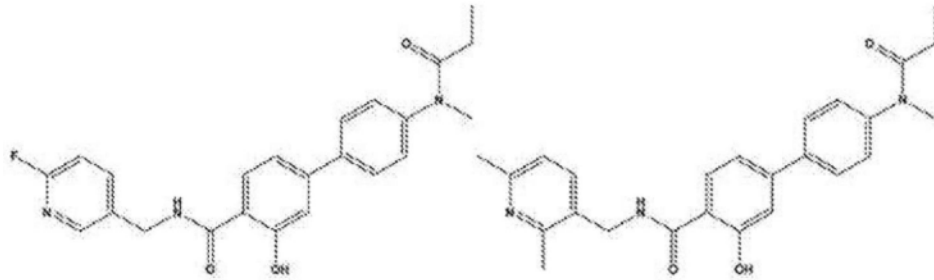
[0492]





I-T 1158

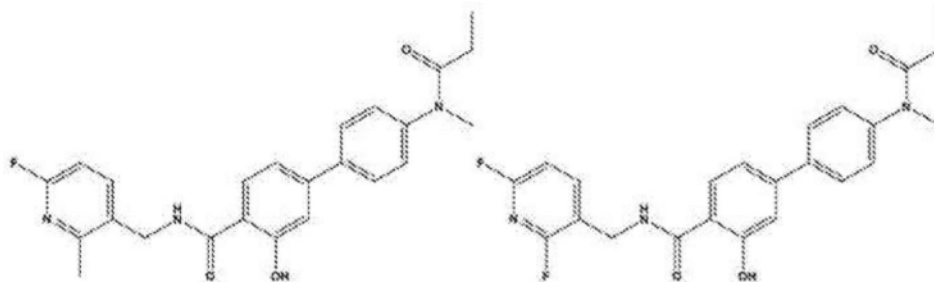
I-T 1159



I-T 1160

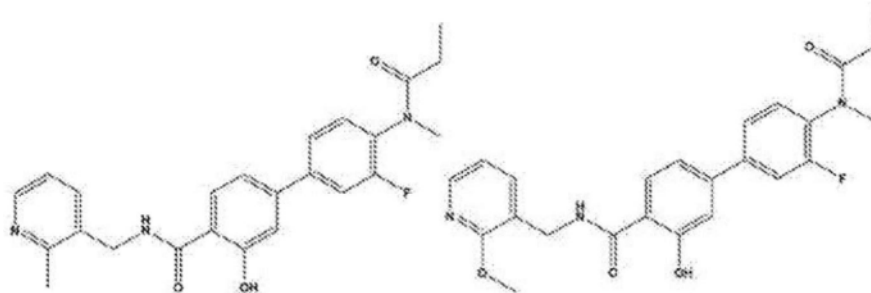
I-T 1161

[0493]



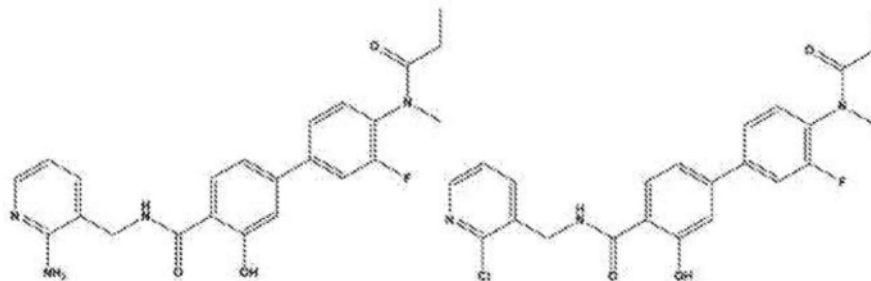
I-T 1162

I-T 1163



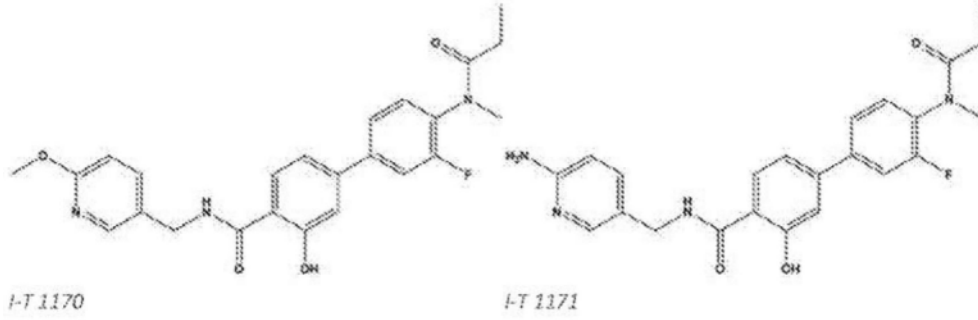
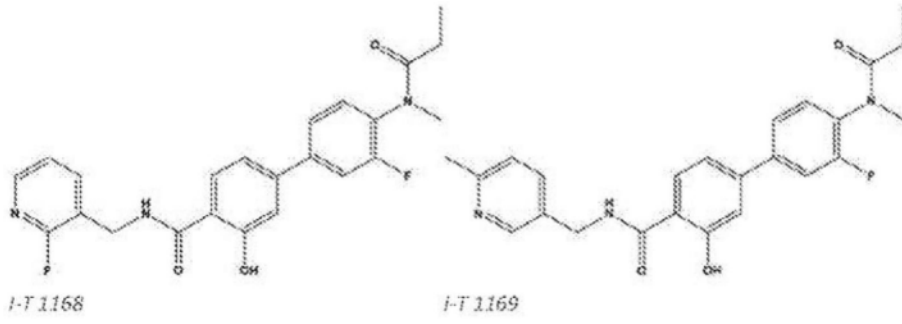
I-T 1164

I-T 1165

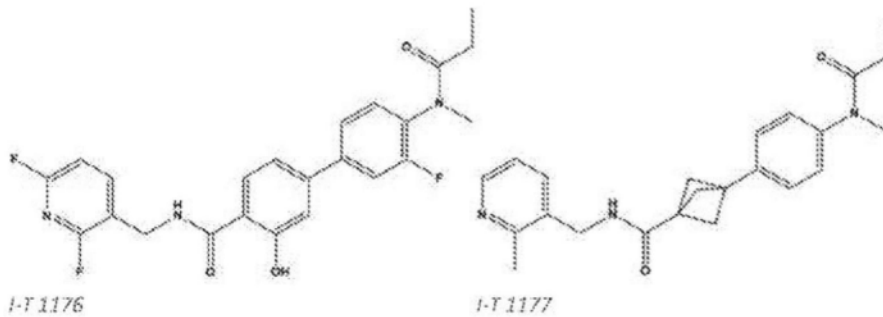
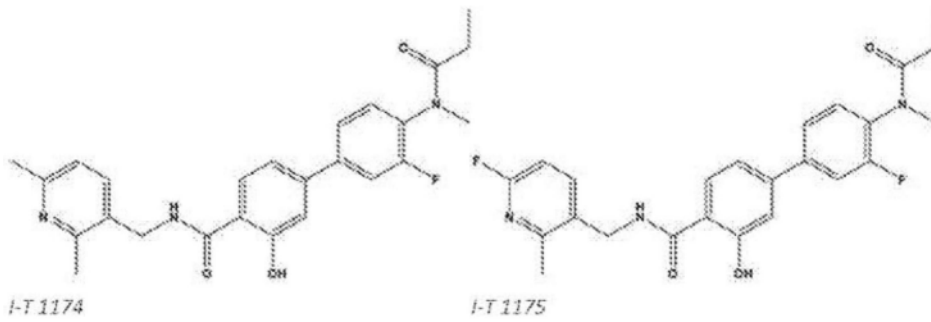
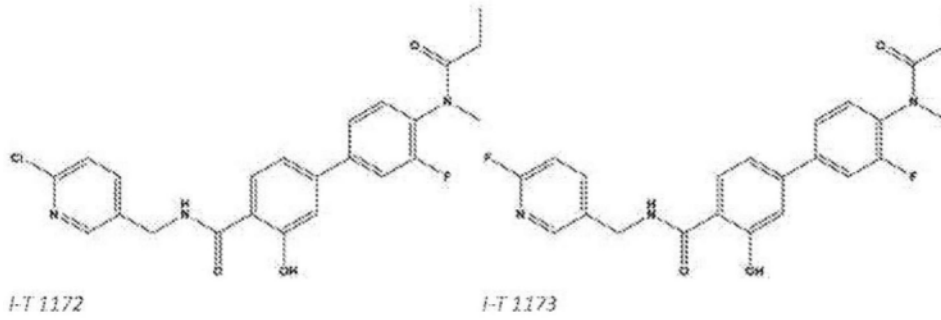


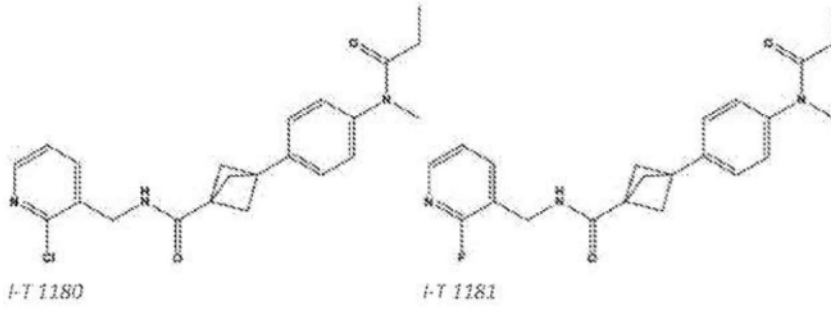
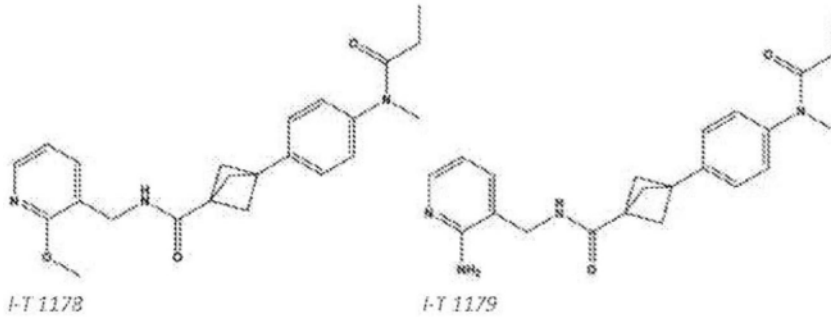
I-T 1166

I-T 1167

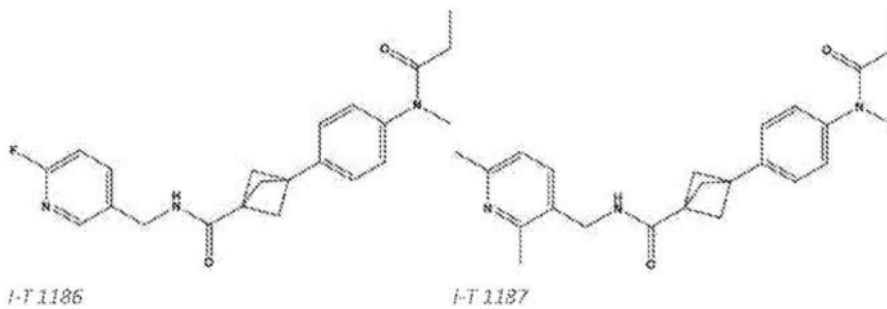
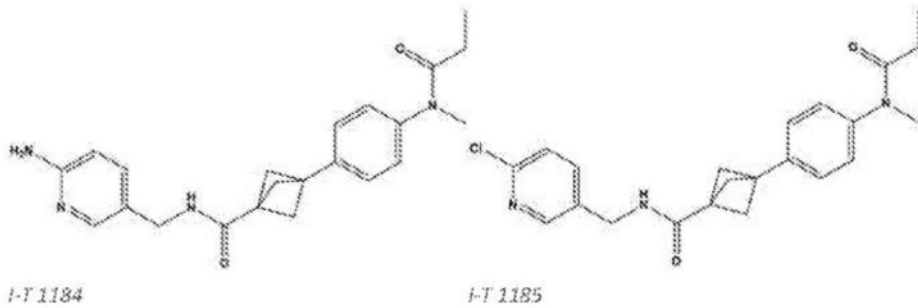
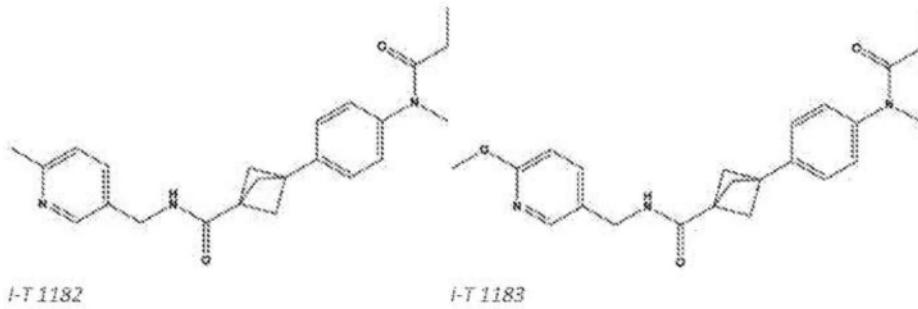


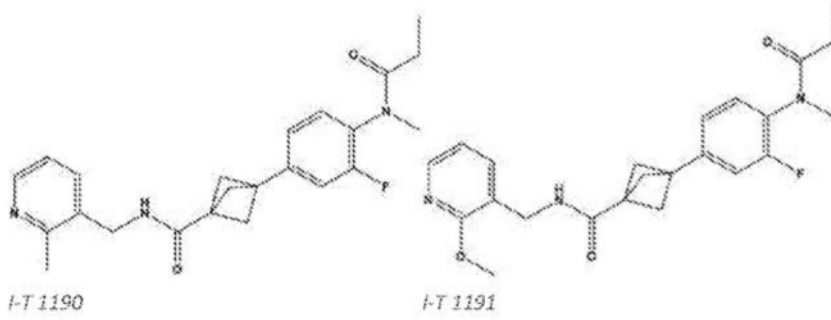
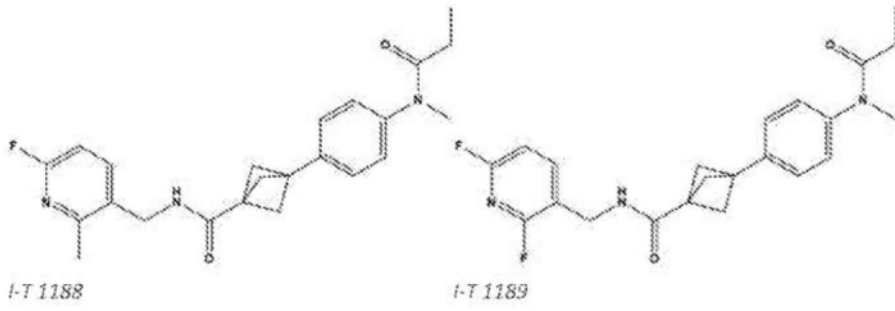
[0494]



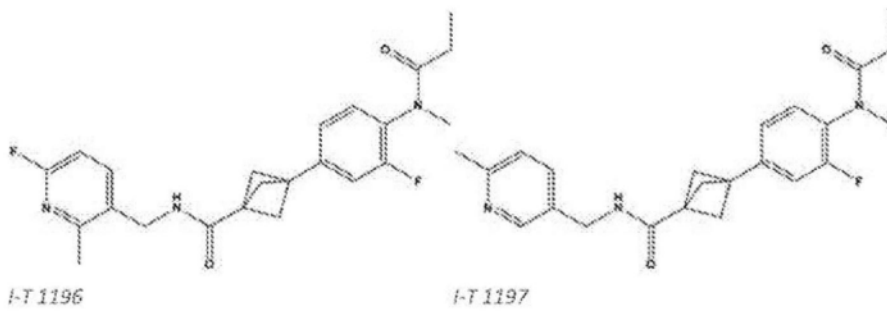
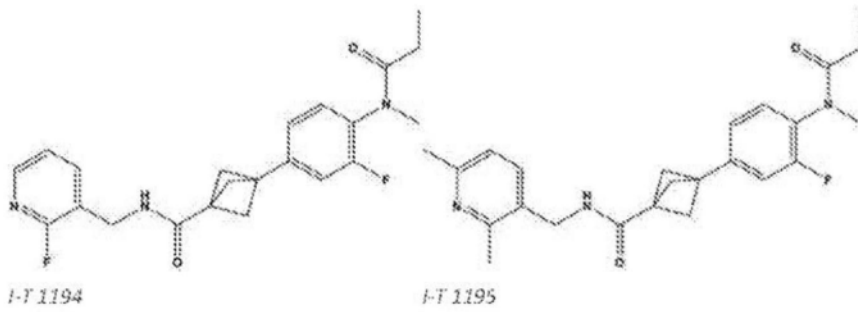
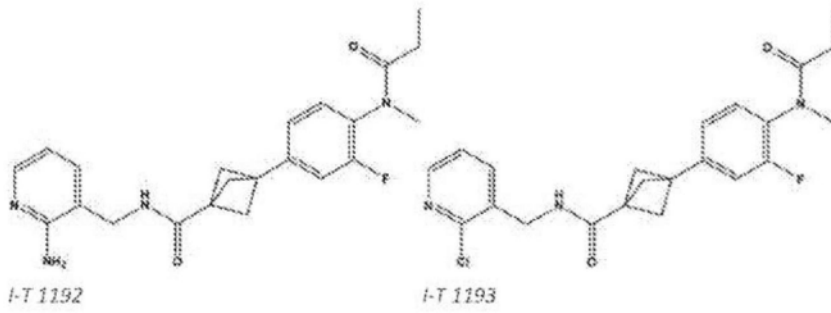


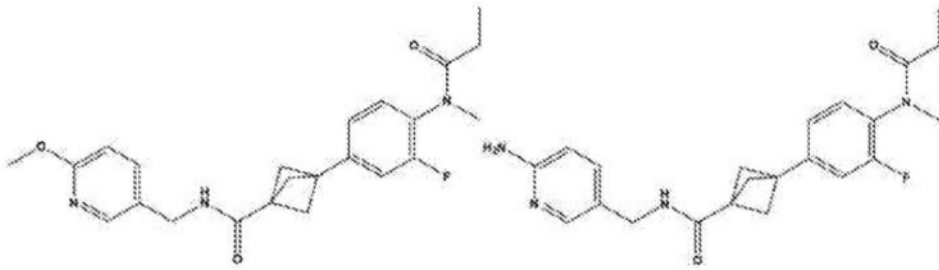
[0495]





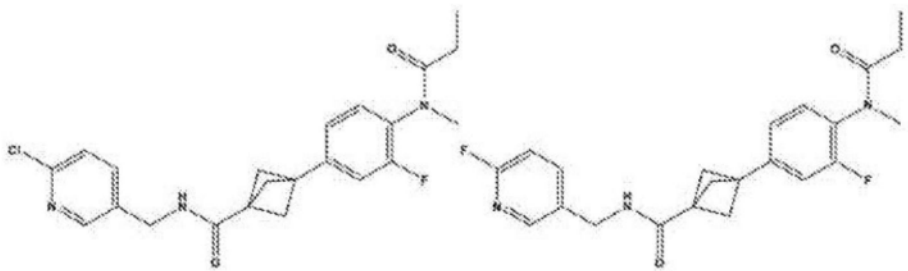
[0496]





I-T 1198

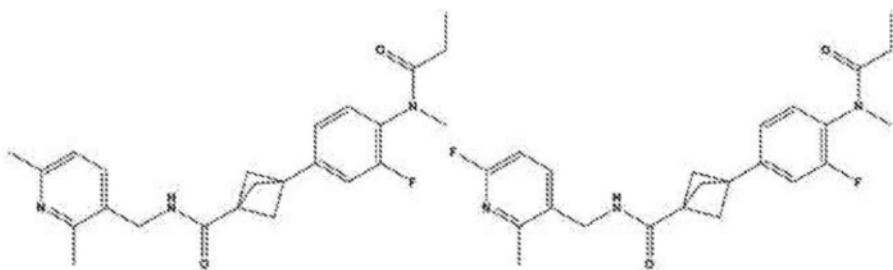
I-T 1199



I-T 1200

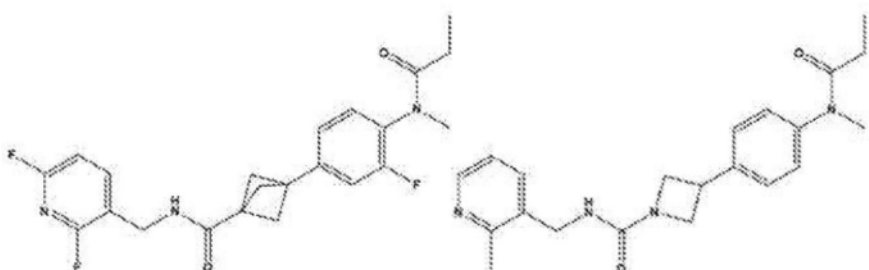
I-T 1201

[0497]



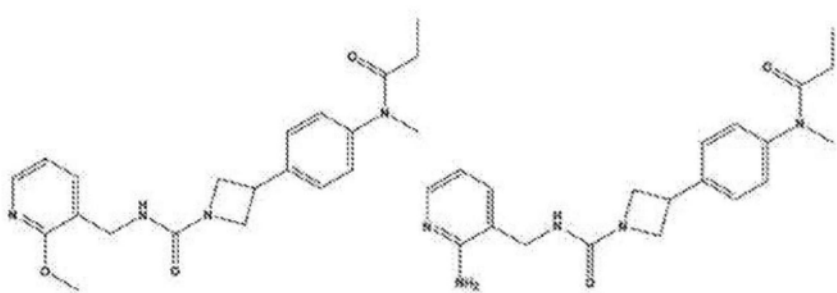
I-T 1202

I-T 1203



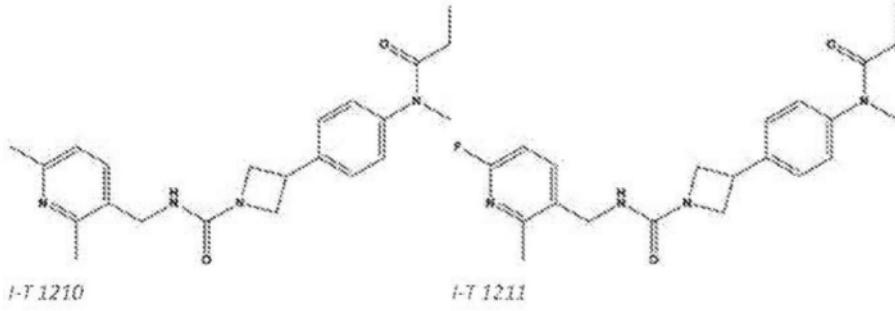
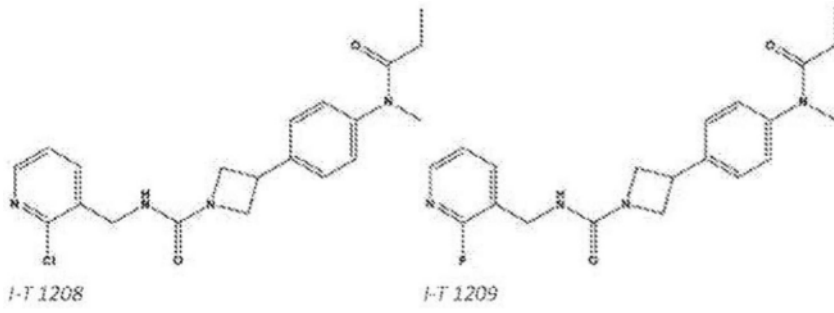
I-T 1204

I-T 1205

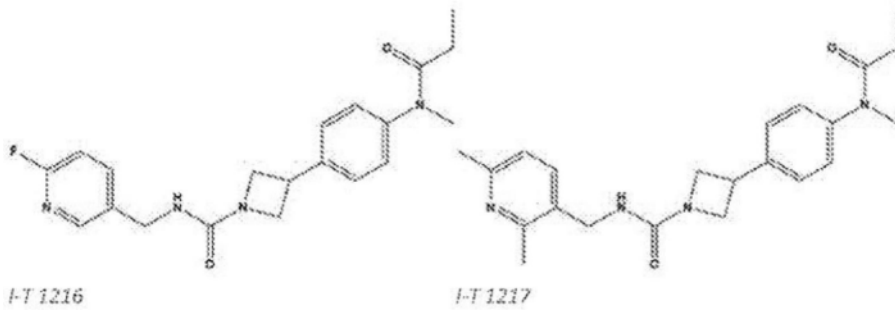
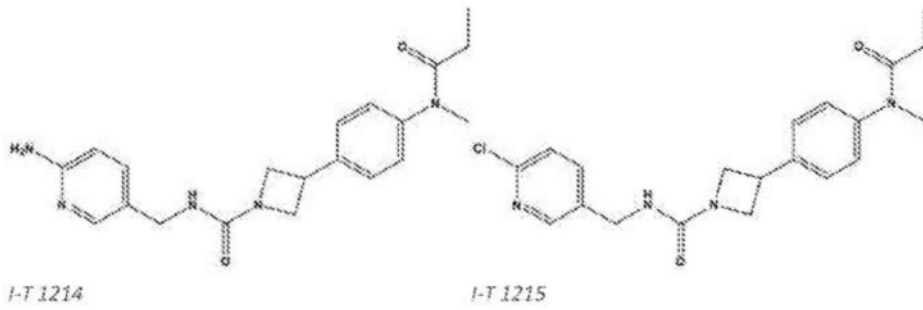
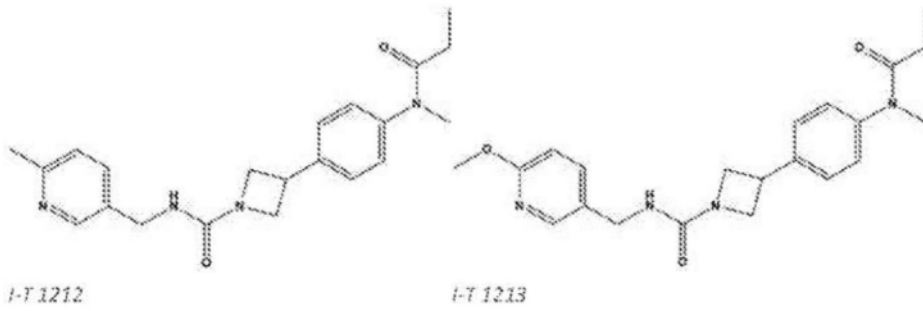


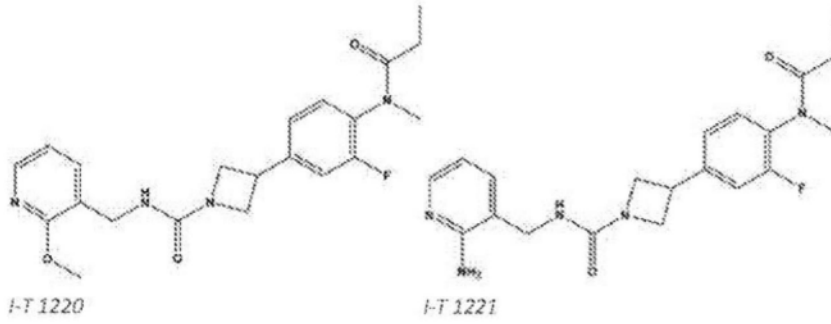
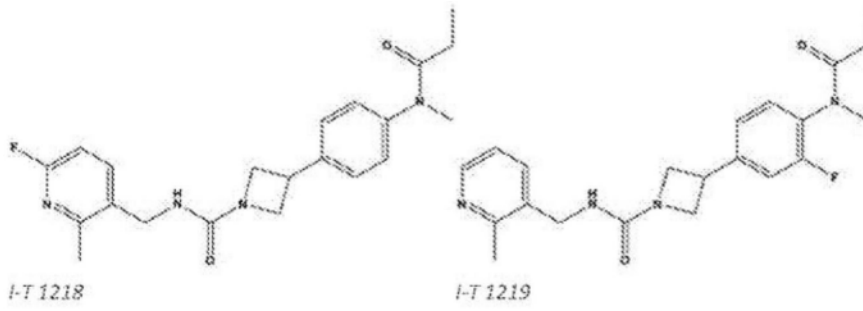
I-T 1206

I-T 1207

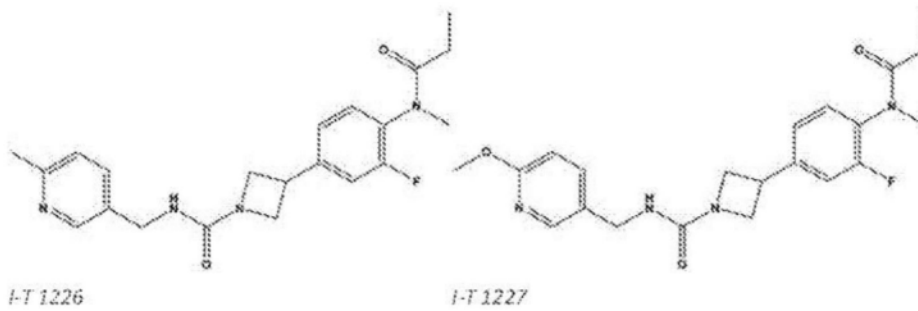
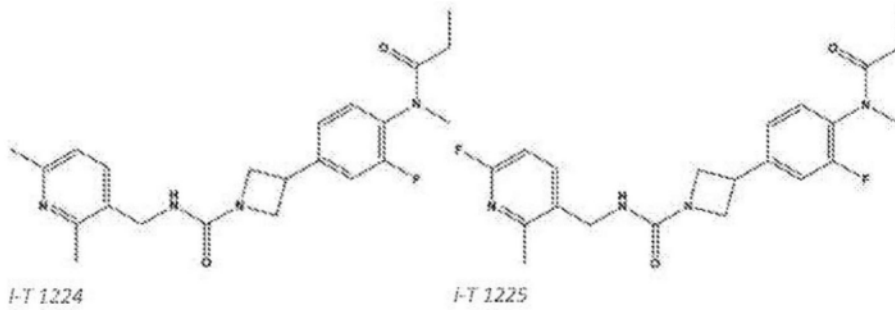
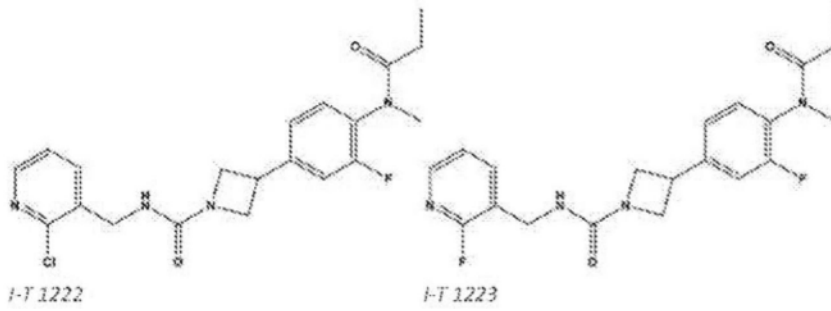


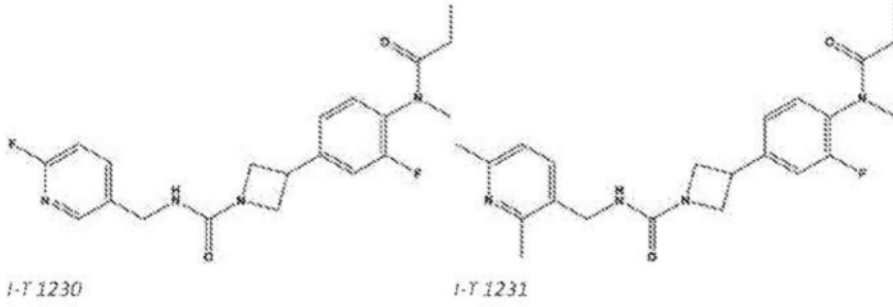
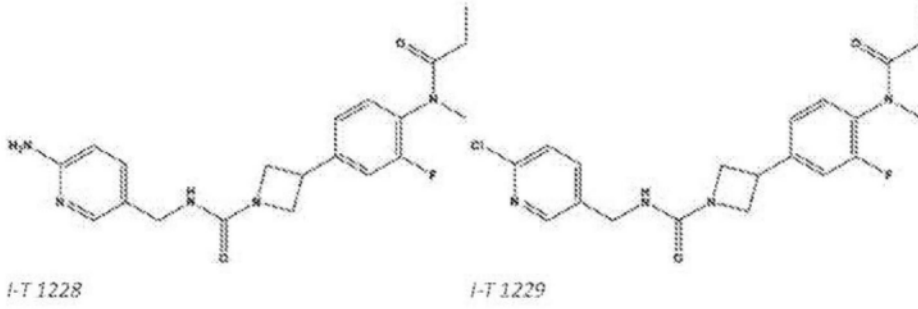
[0498]



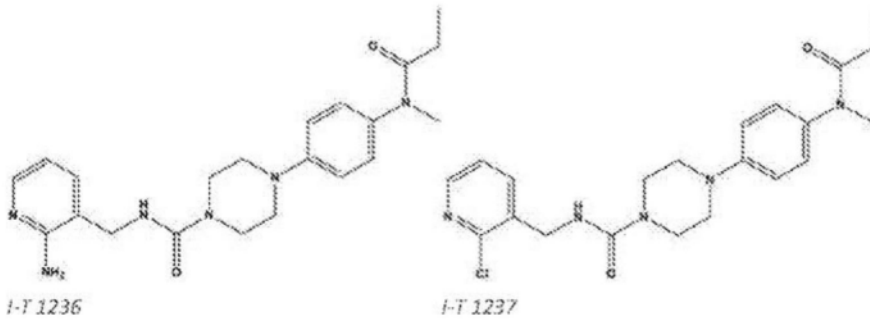
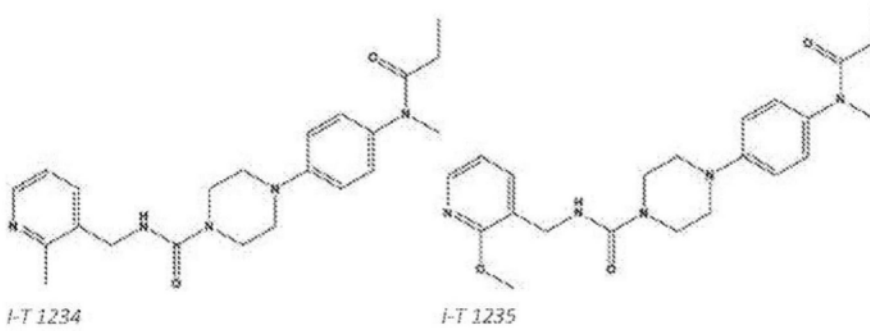
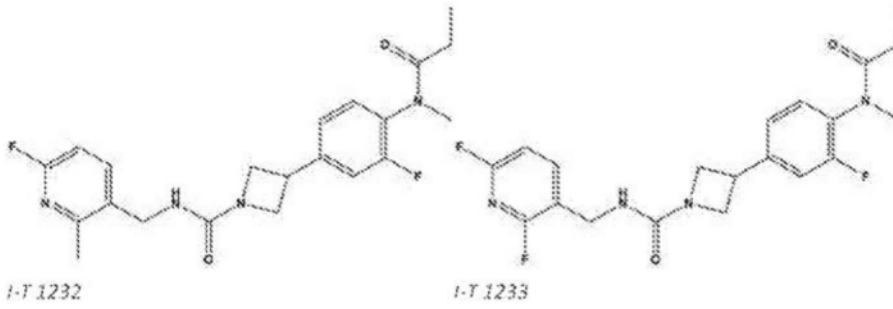


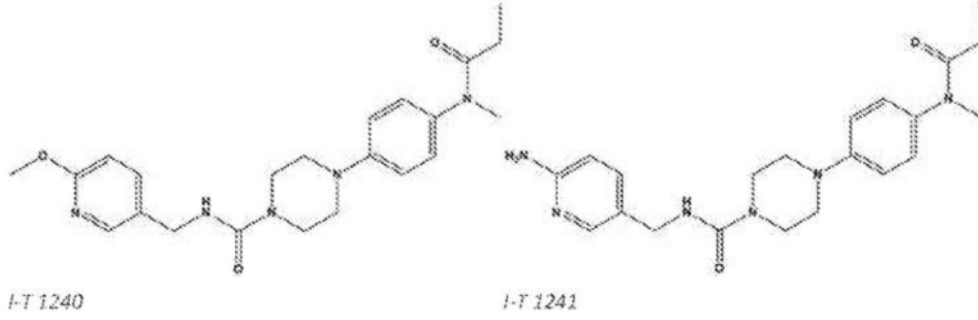
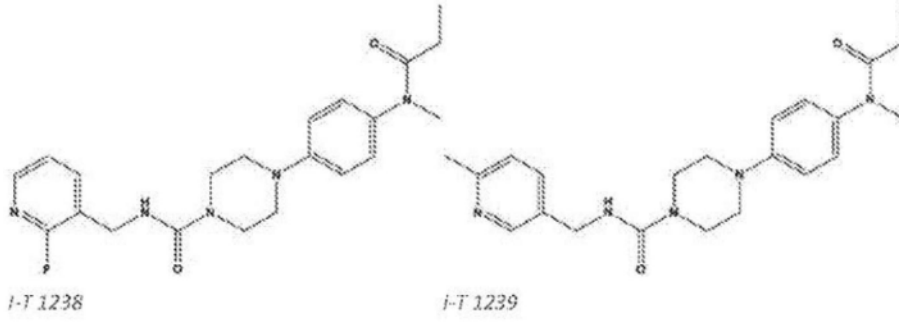
[0499]



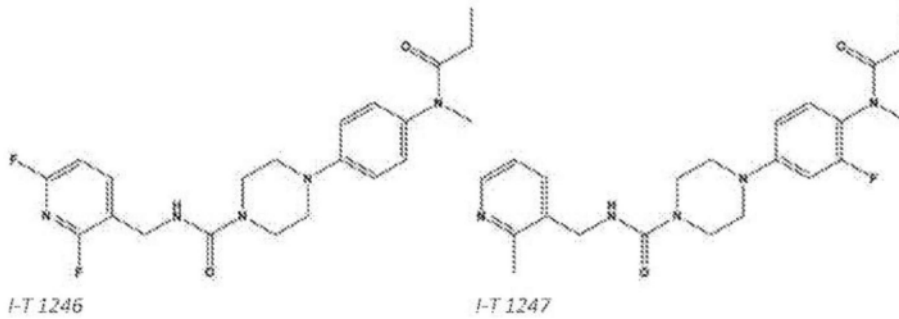
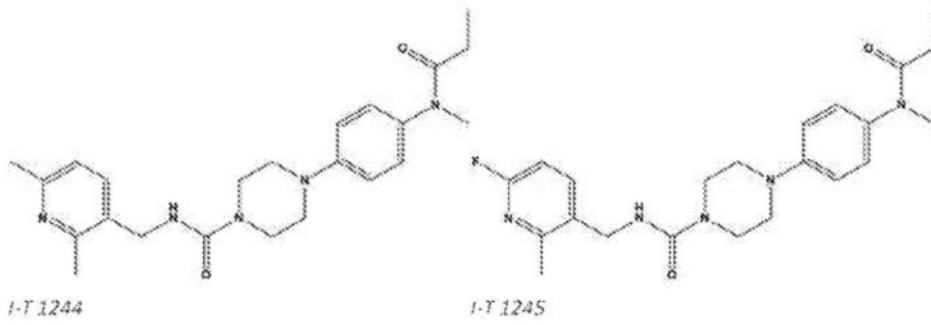
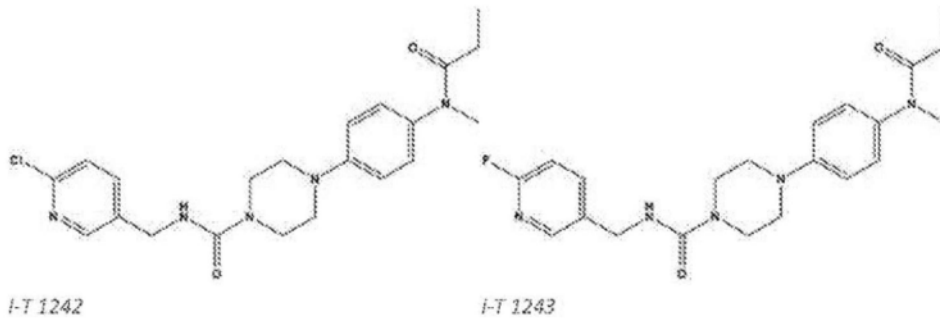


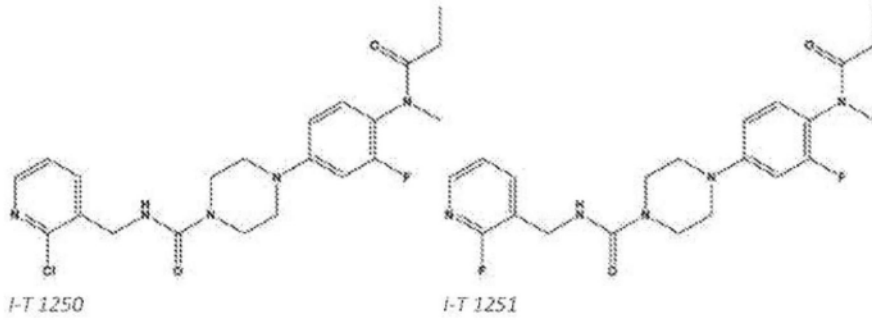
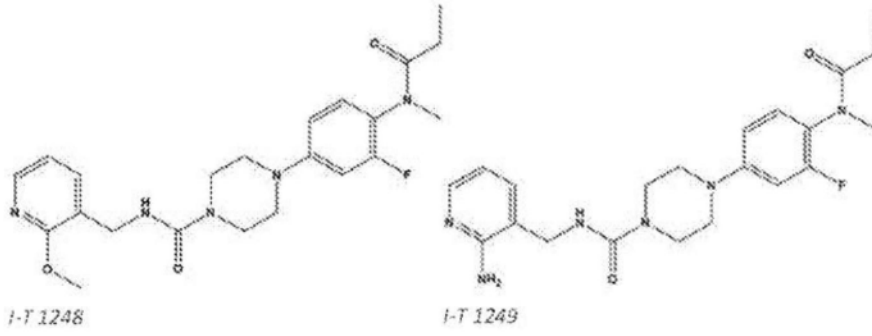
[0500]



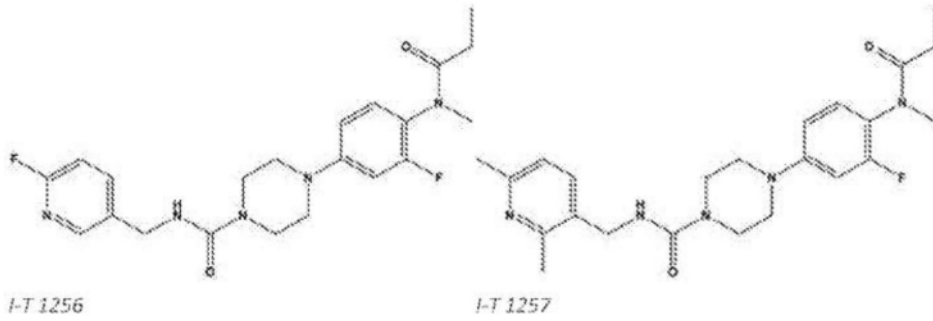
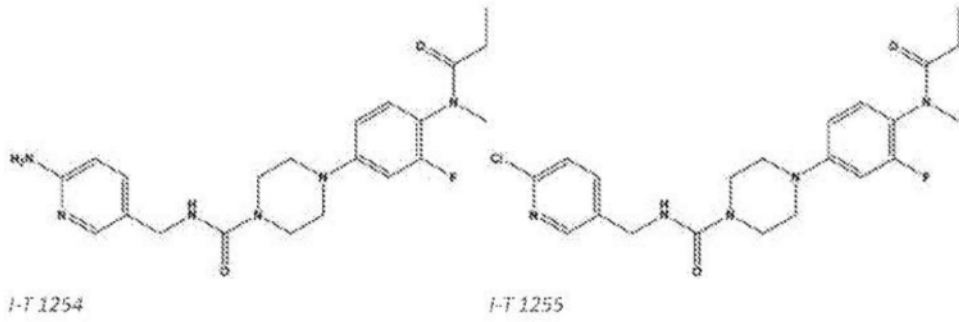
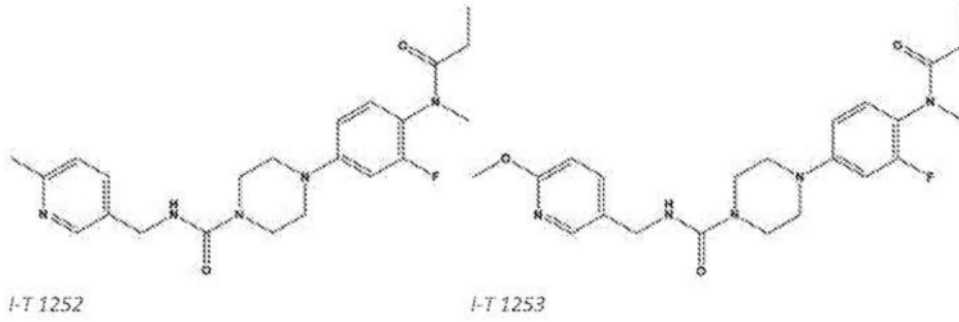


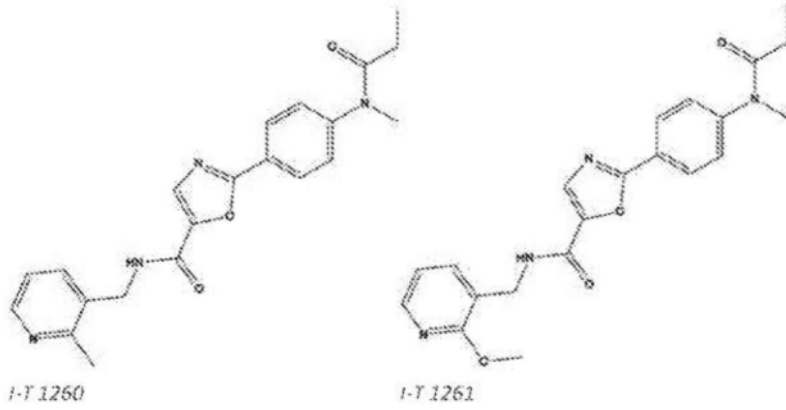
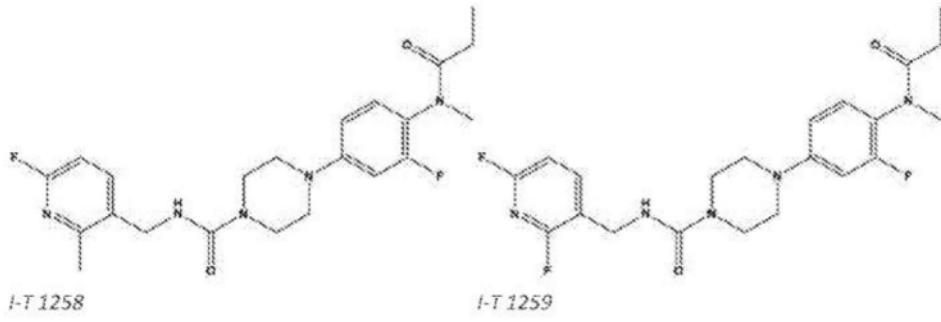
[0501]



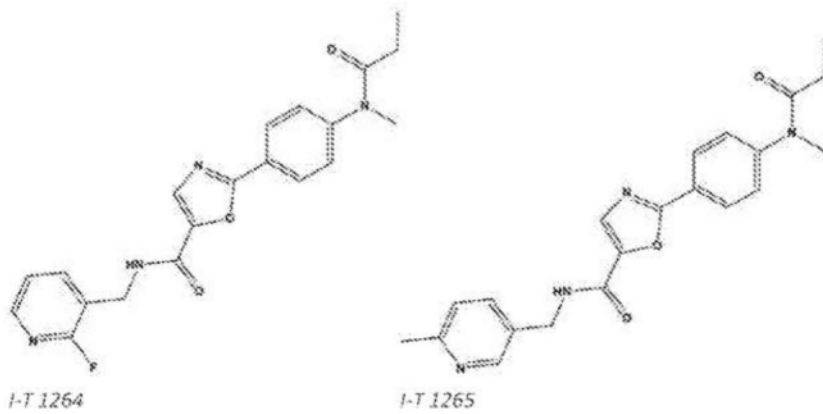
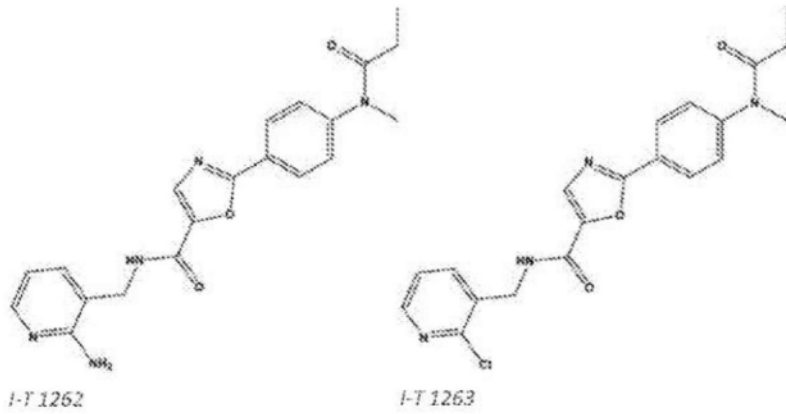


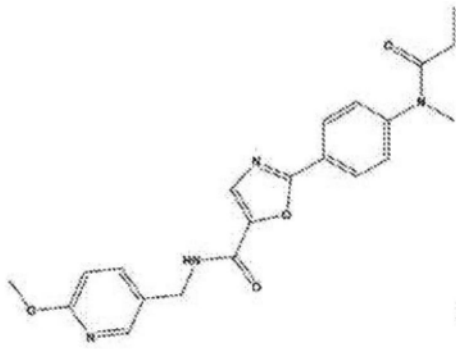
[0502]



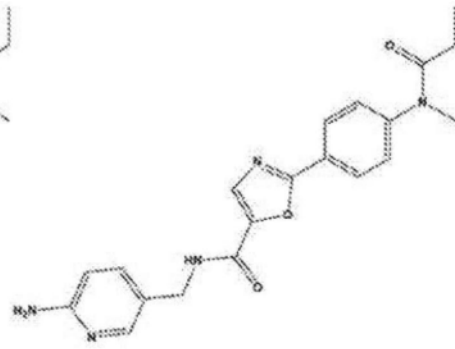


[0503]

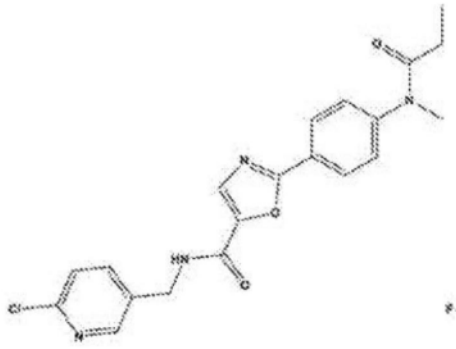




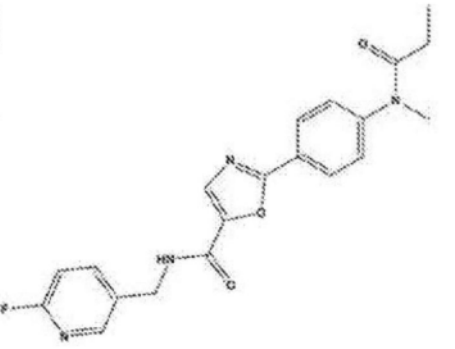
I-T 1266



I-T 1267

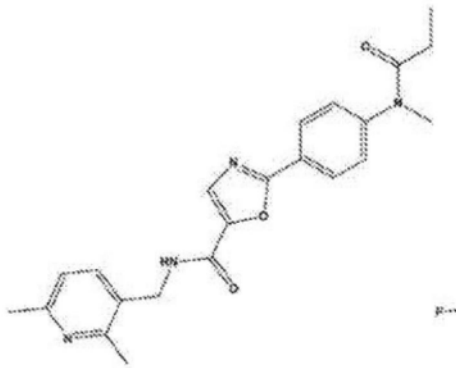


I-T 1268

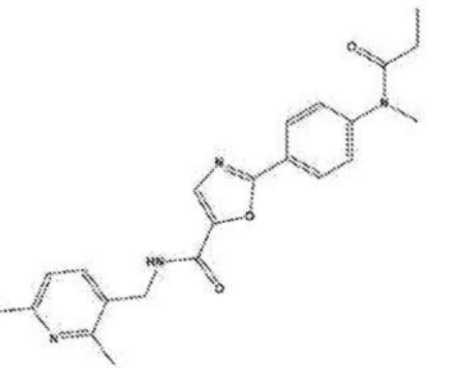


I-T 1269

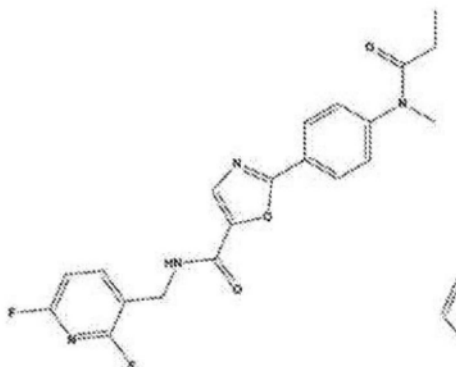
[0504]



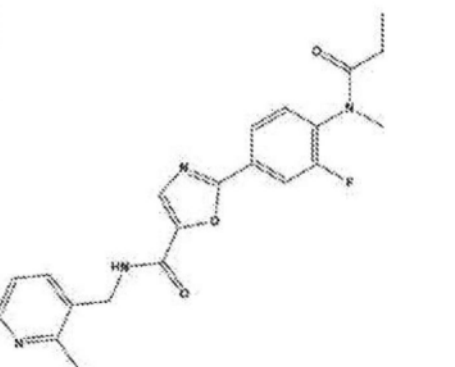
I-T 1270



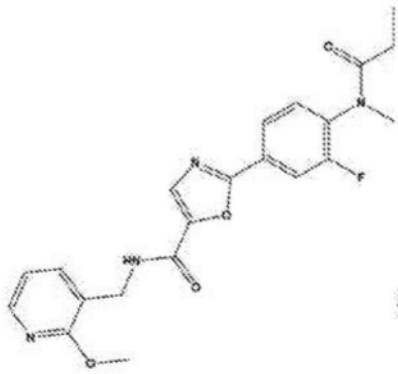
I-T 1271



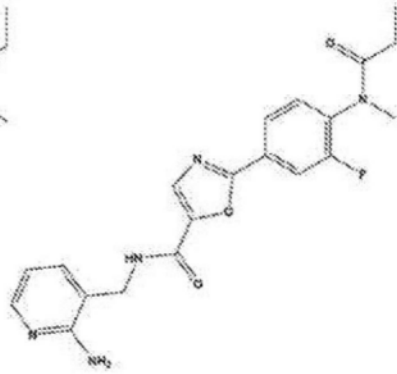
I-T 1272



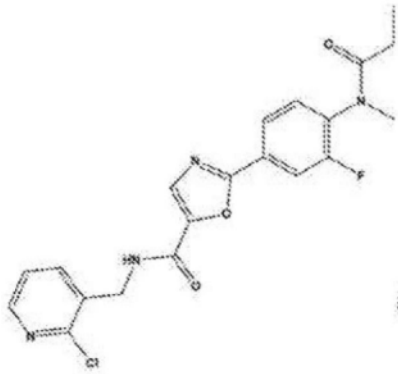
I-T 1273



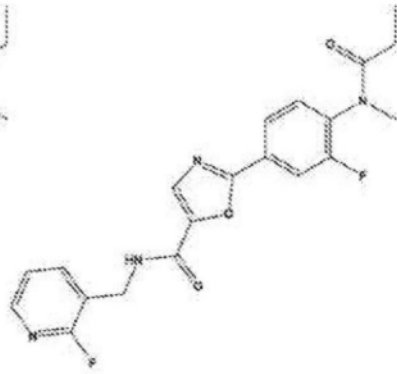
I-T 1274



I-T 1275

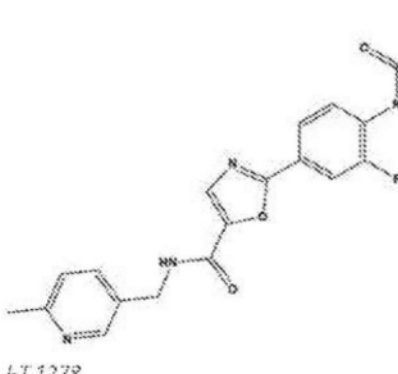


I-T 1276

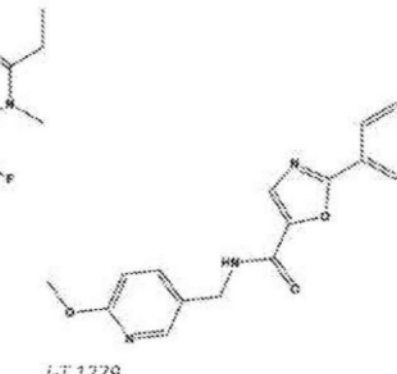


I-T 1277

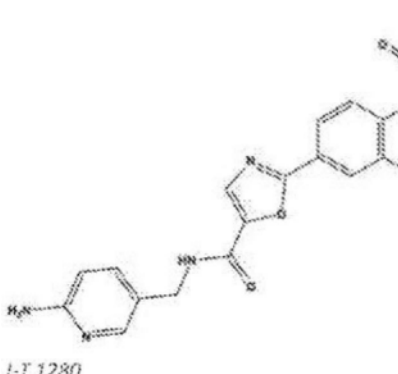
[0505]



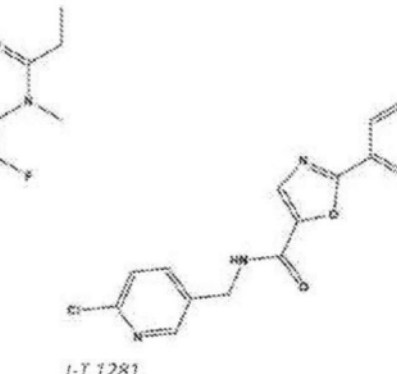
I-T 1278



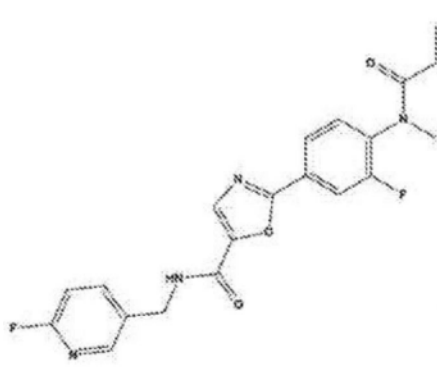
I-T 1279



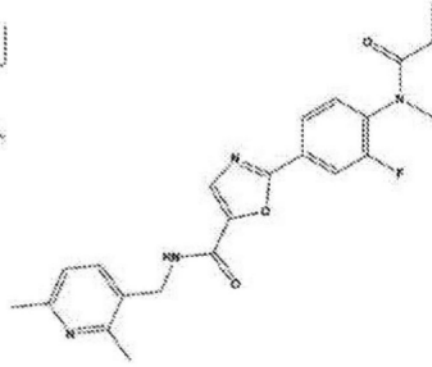
I-T 1280



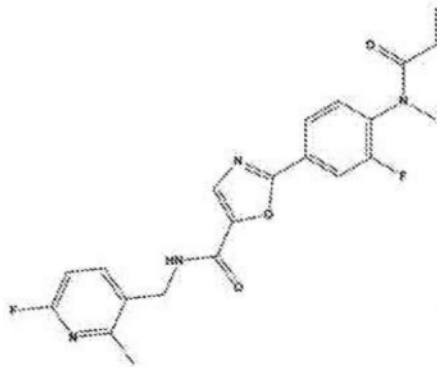
I-T 1281



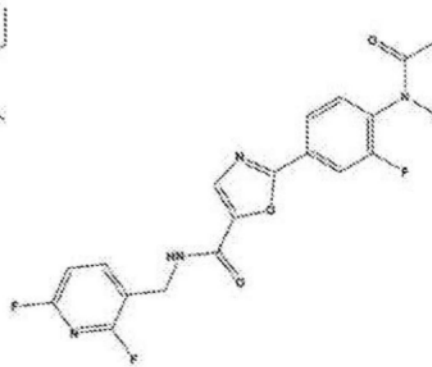
I-T 1282



I-T 1283

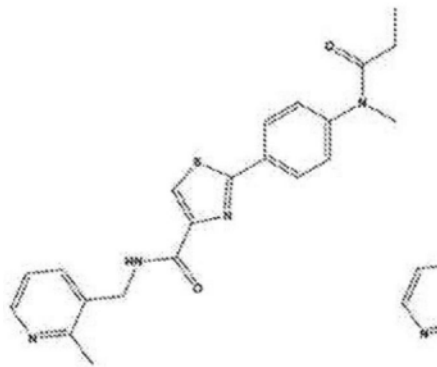


I-T 1284

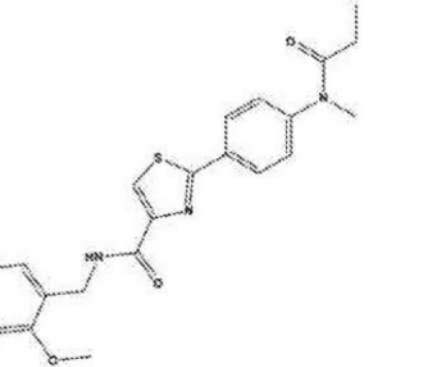


I-T 1285

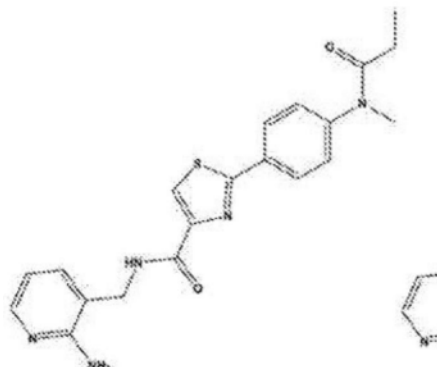
[0506]



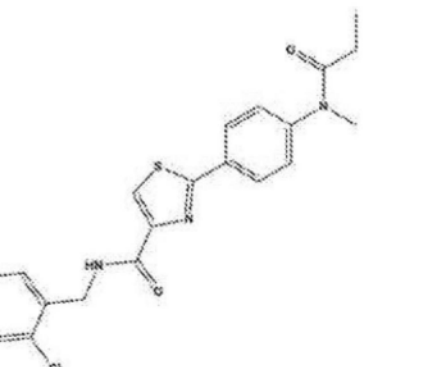
I-T 1286



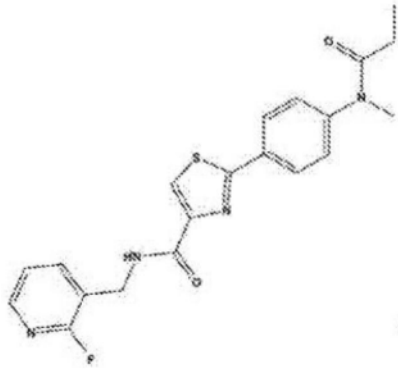
I-T 1287



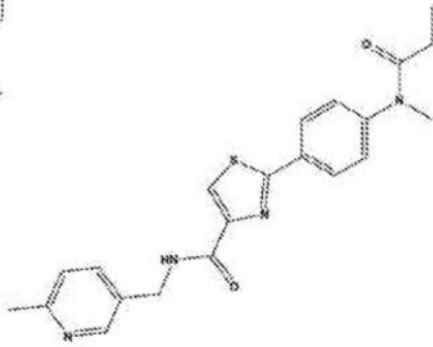
I-T 1288



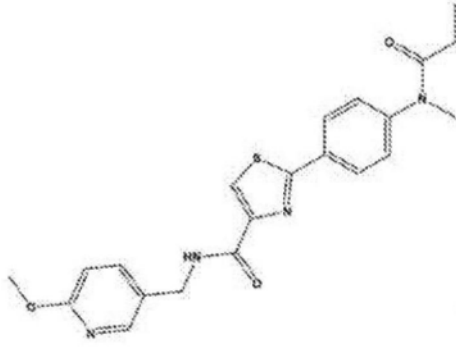
I-T 1289



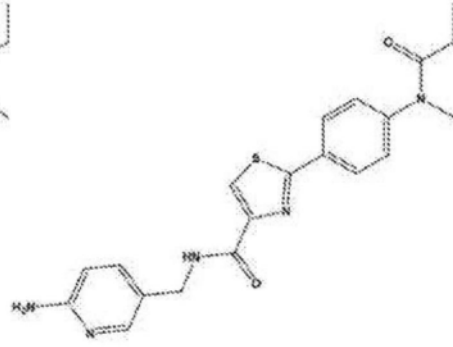
I-T 1290



I-T 1291

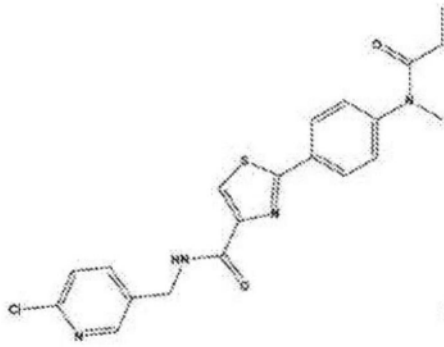


I-T 1292

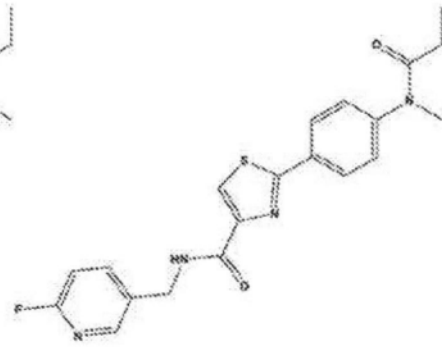


I-T 1293

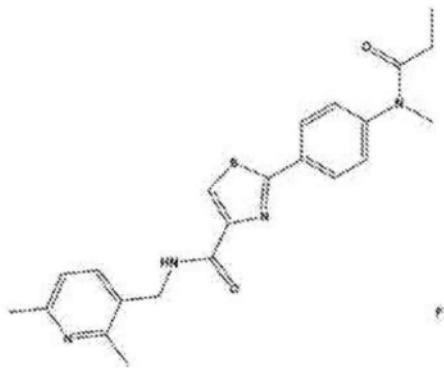
[0507]



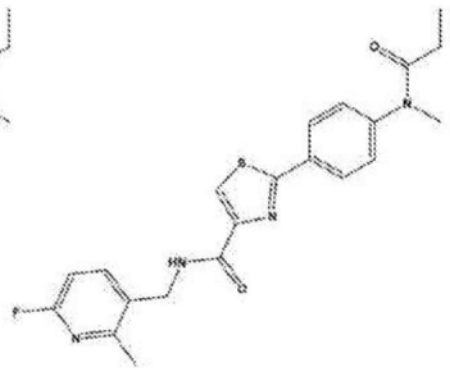
I-T 1294



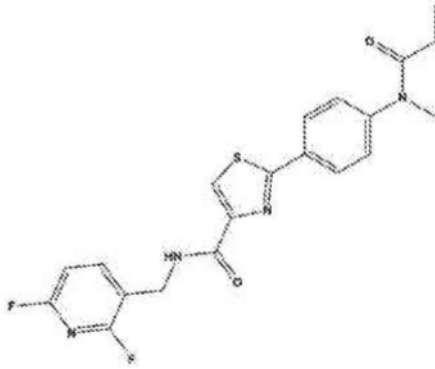
I-T 1295



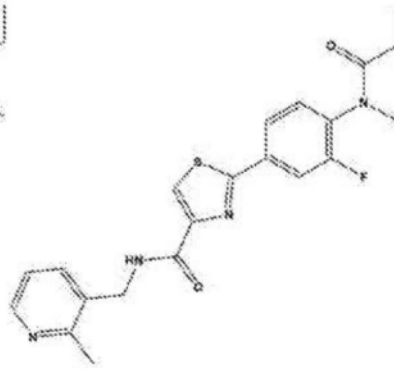
I-T 1296



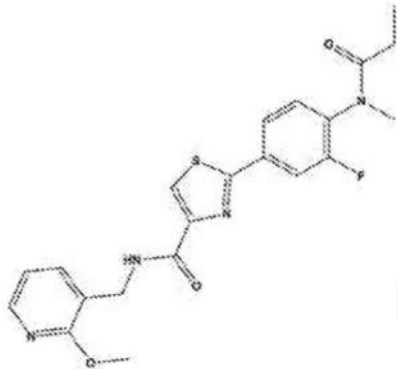
I-T 1297



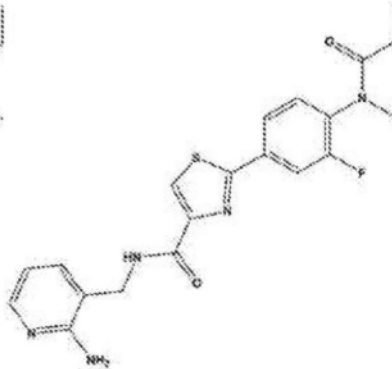
I-T 1298



I-T 1299

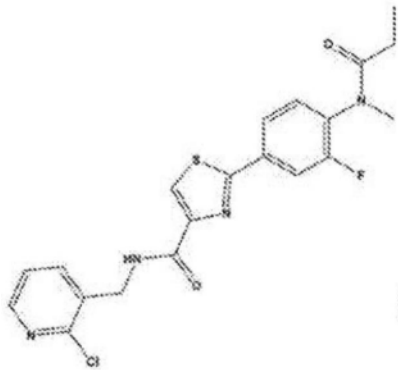


I-T 1300

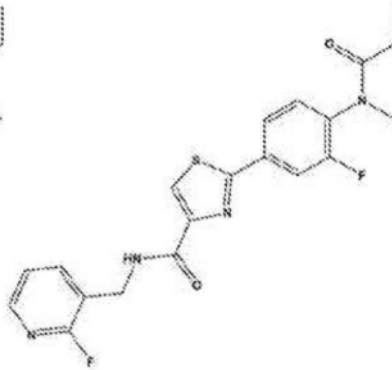


I-T 1301

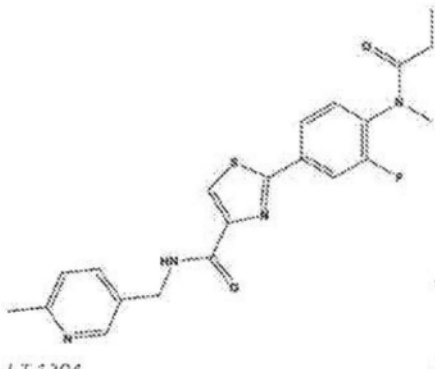
[0508]



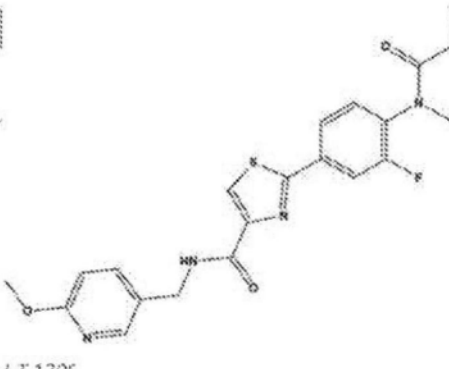
I-T 1302



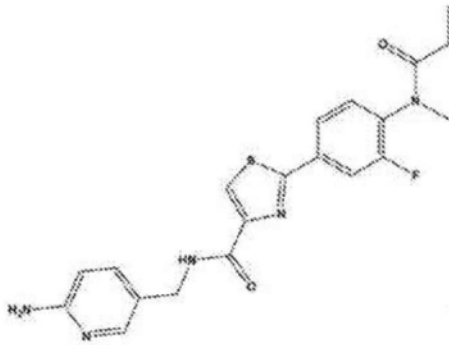
I-T 1303



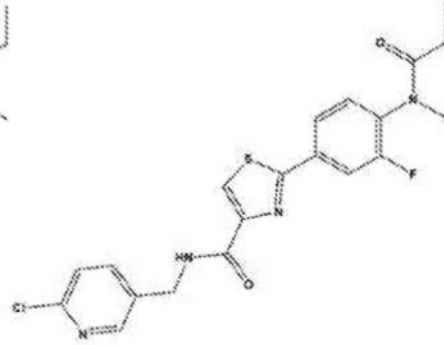
I-T 1304



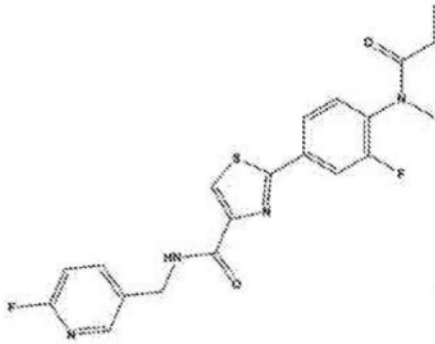
I-T 1305



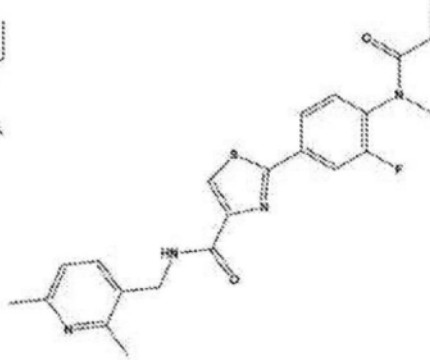
I-T 1306



I-T 1307

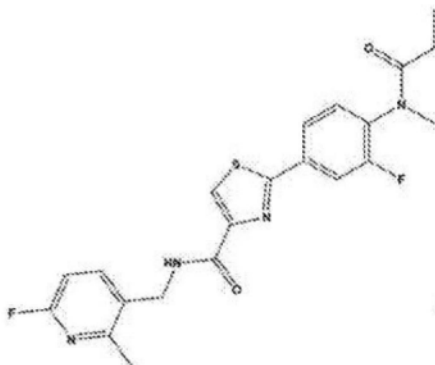


I-T 1308

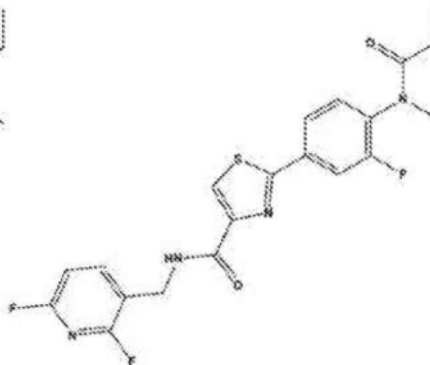


I-T 1309

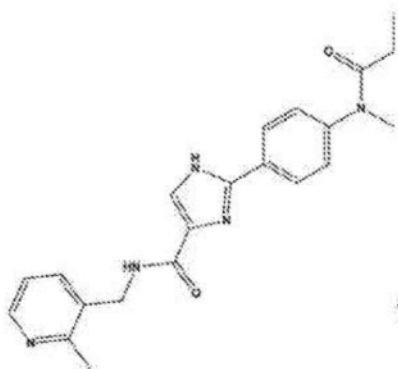
[0509]



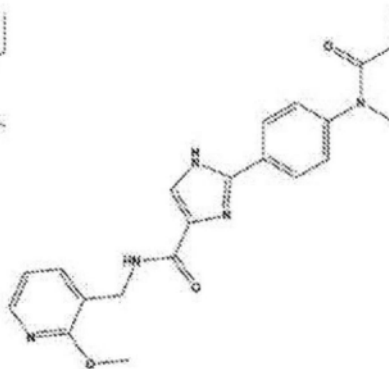
I-T 1310



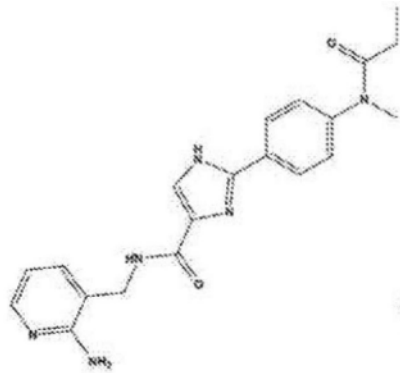
I-T 1311



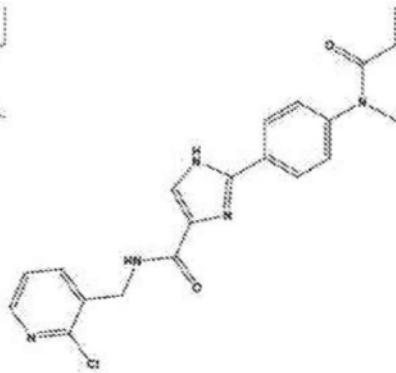
I-T 1312



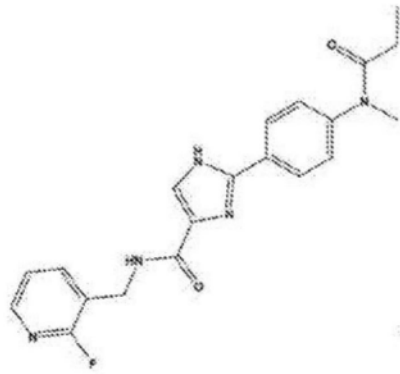
I-T 1313



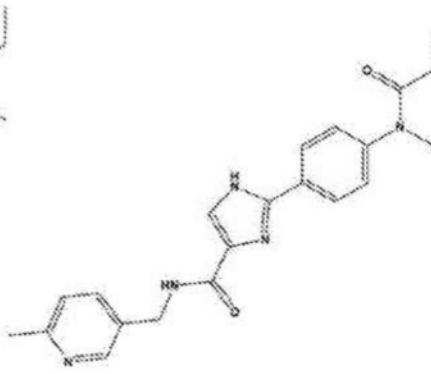
I-T 1314



I-T 1315

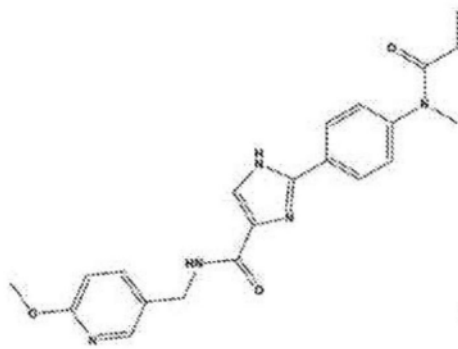


I-T 1316

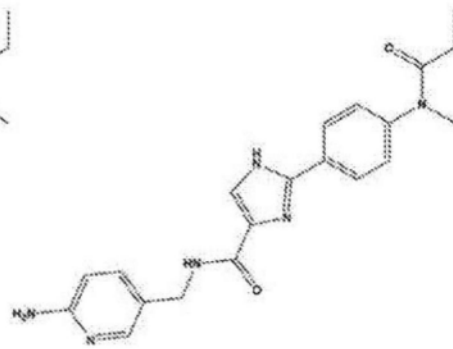


I-T 1317

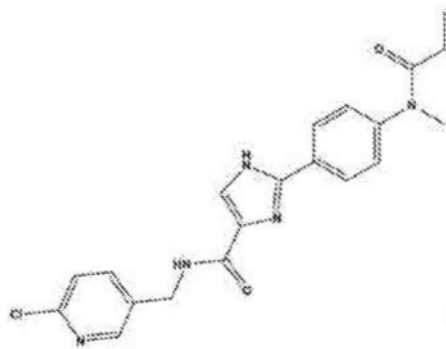
[0510]



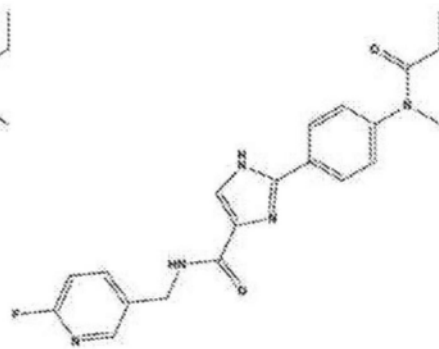
I-T 1318



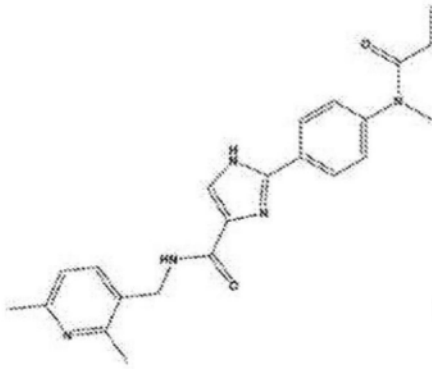
I-T 1319



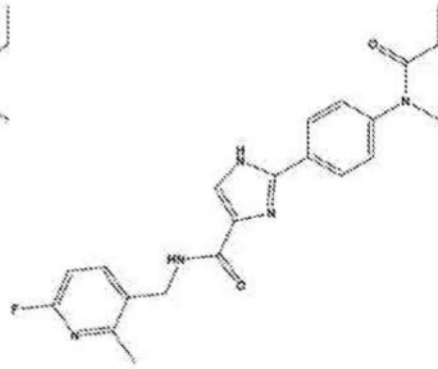
I-T 1320



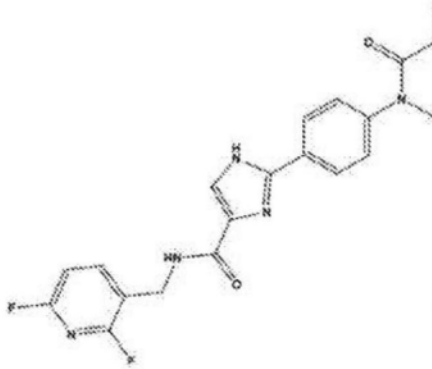
I-T 1321



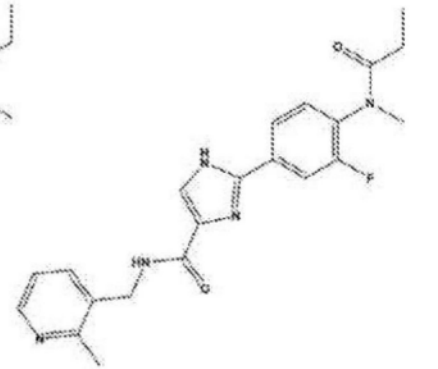
I-T 1322



I-T 1323

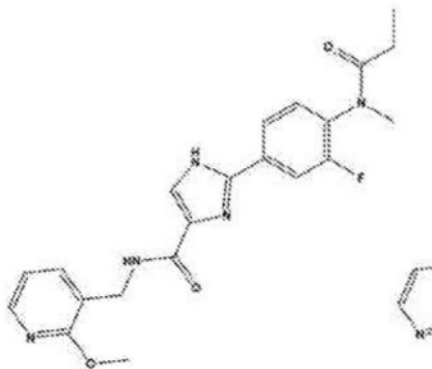


I-T 1324

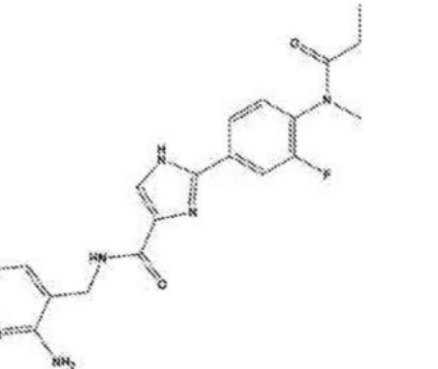


I-T 1325

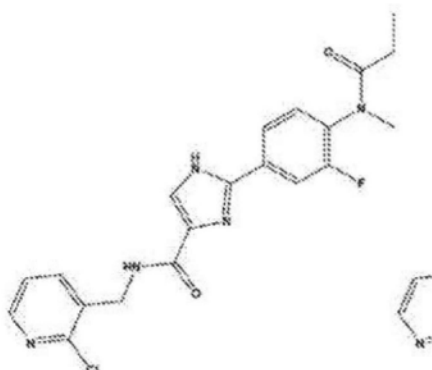
[0511]



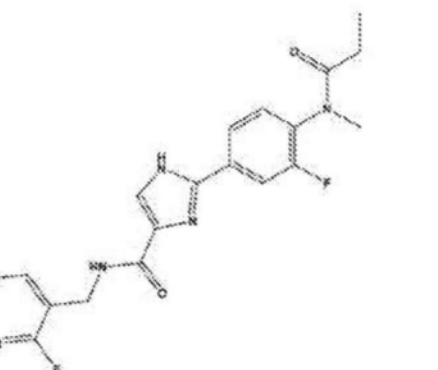
I-T 1326



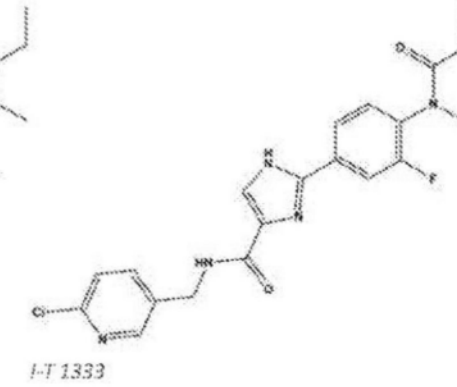
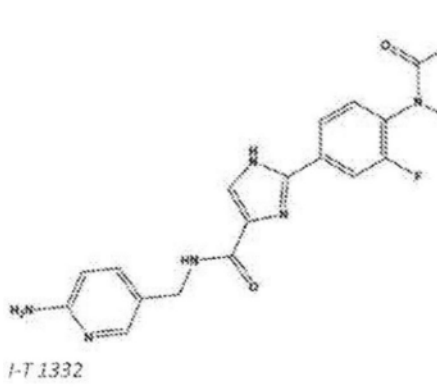
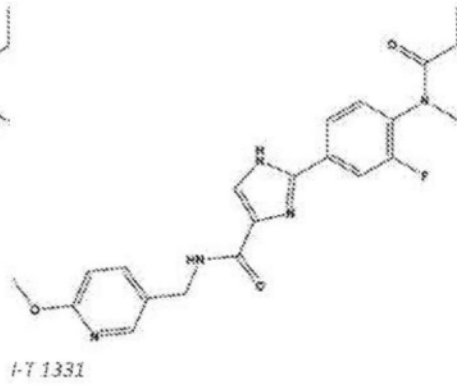
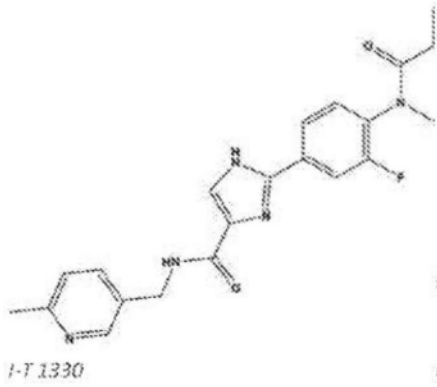
I-T 1327



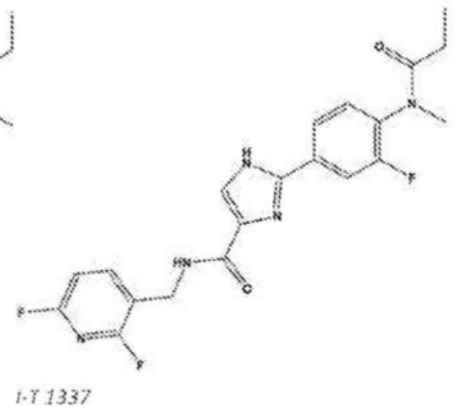
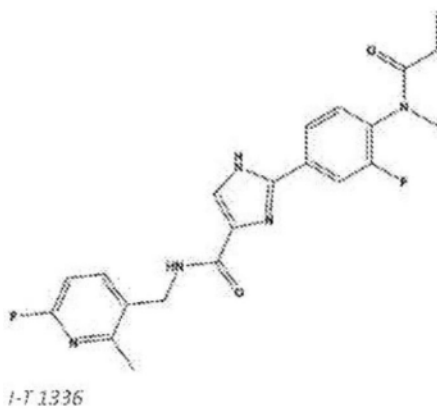
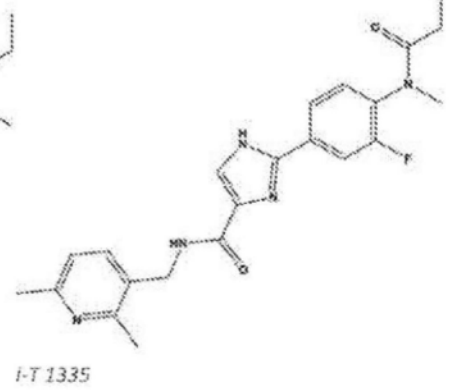
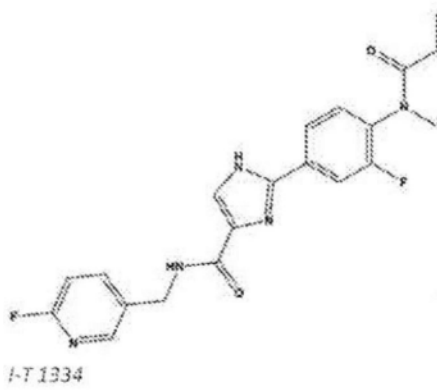
I-T 1328

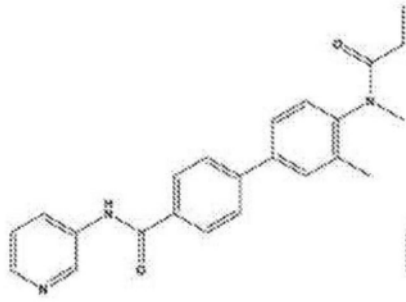


I-T 1329

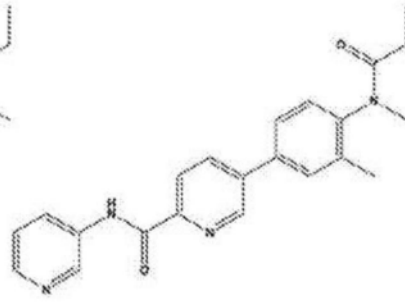


[0512]

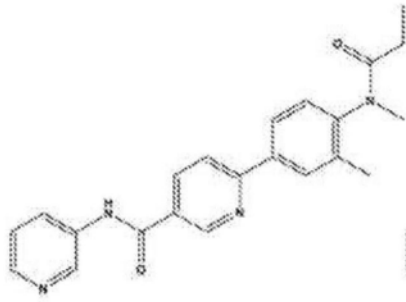




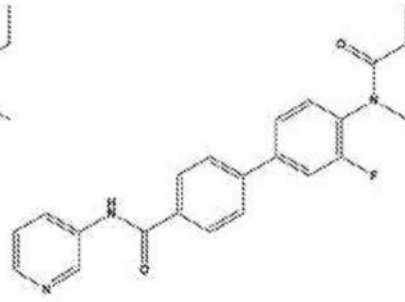
I-T 1338



I-T 1339

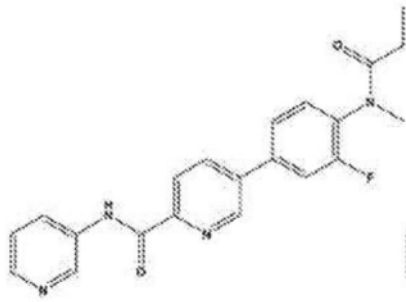


I-T 1340

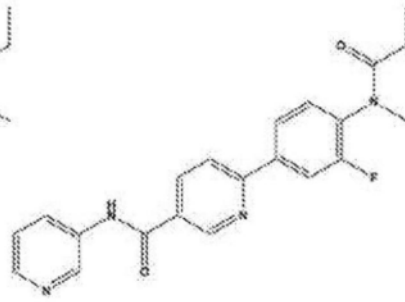


I-T 1341

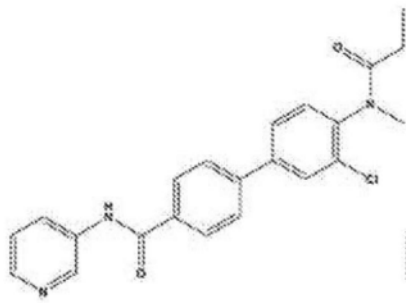
[0513]



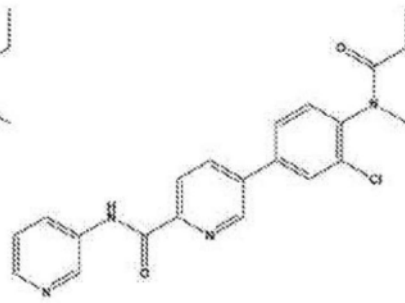
I-T 1342



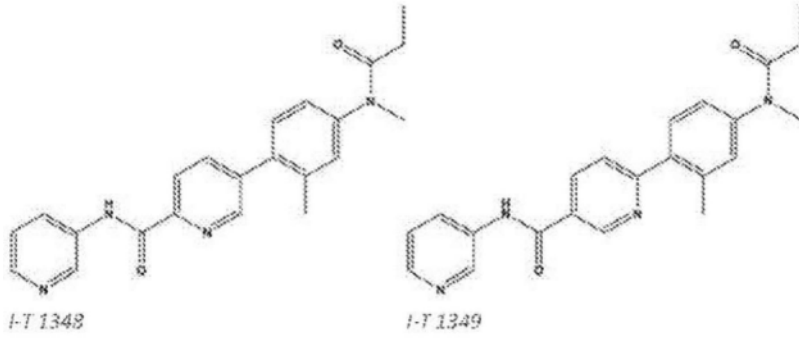
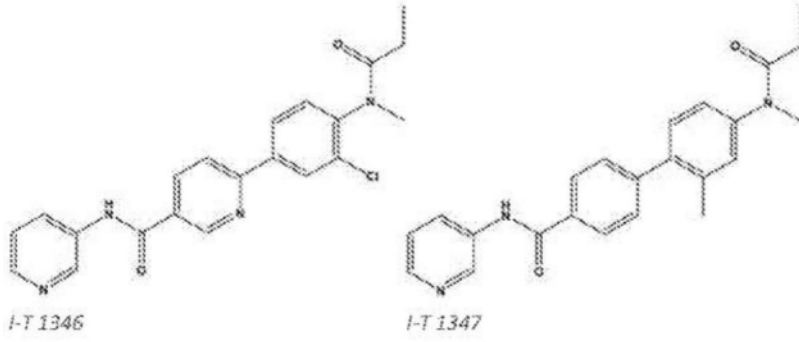
I-T 1343



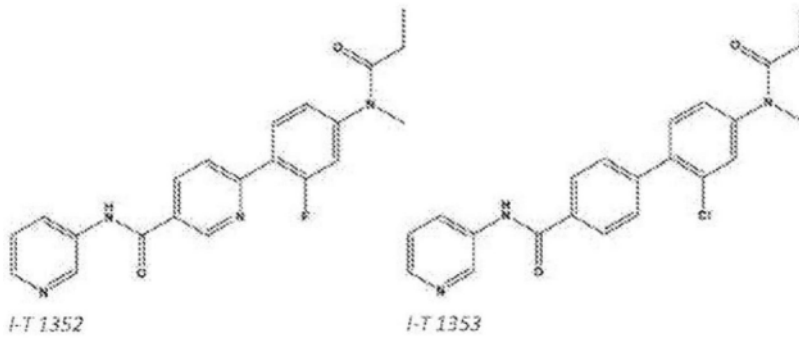
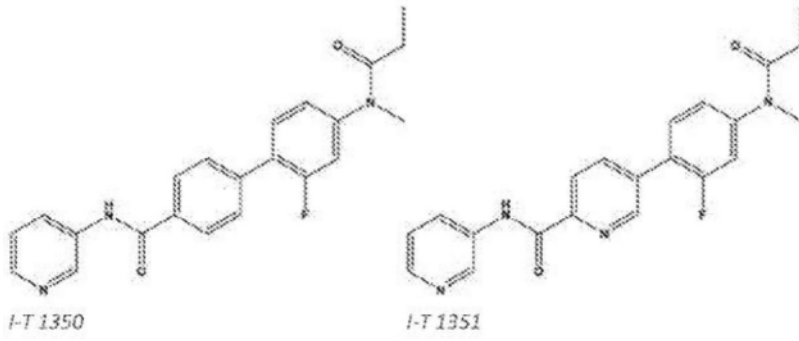
I-T 1344

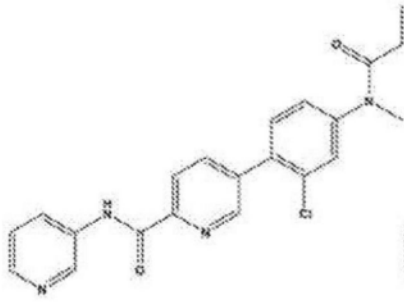


I-T 1345

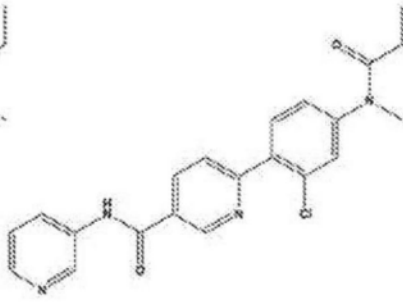


[0514]

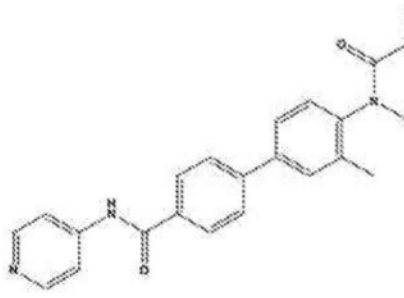




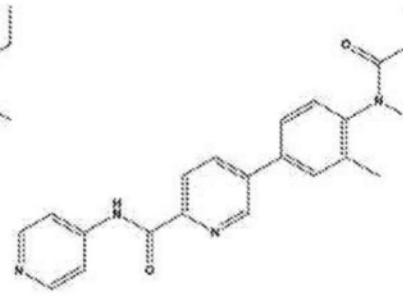
I-T 1354



I-T 1355

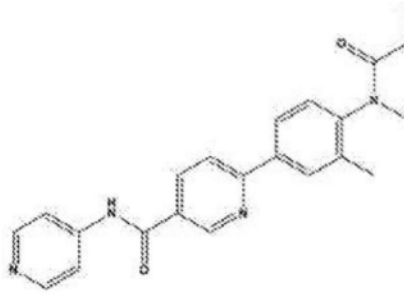


I-T 1356

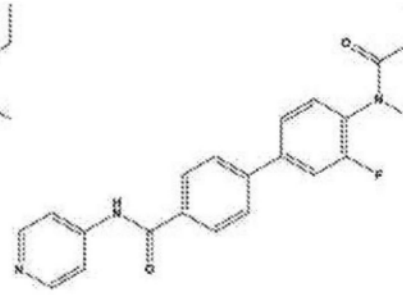


I-T 1357

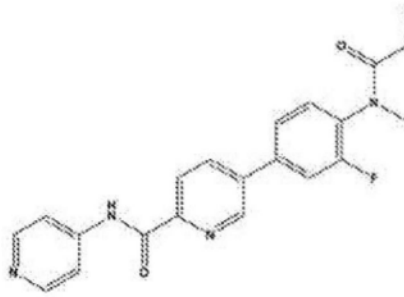
[0515]



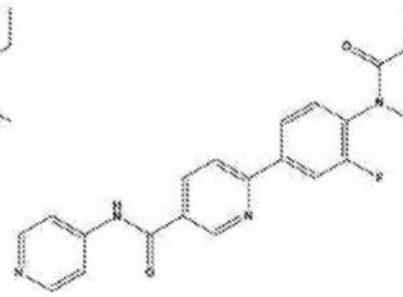
I-T 1358



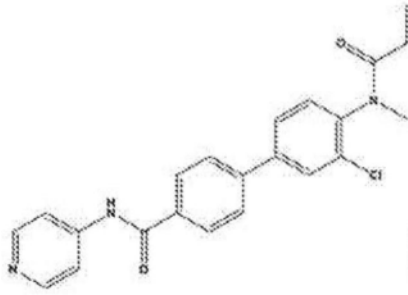
I-T 1359



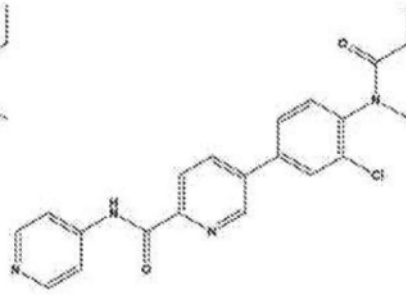
I-T 1360



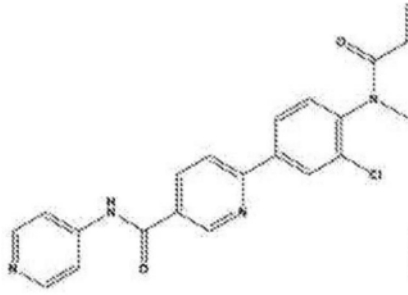
I-T 1361



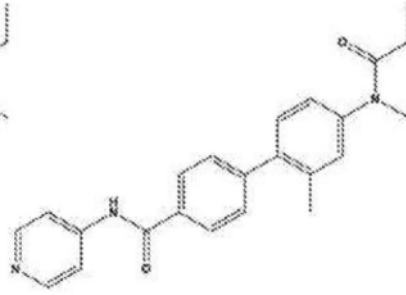
I-T 1362



I-T 1363

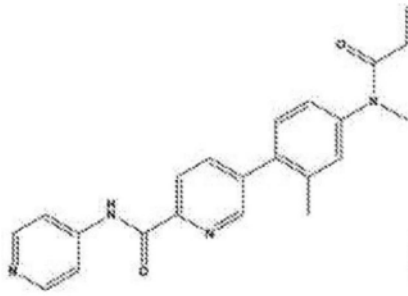


I-T 1364

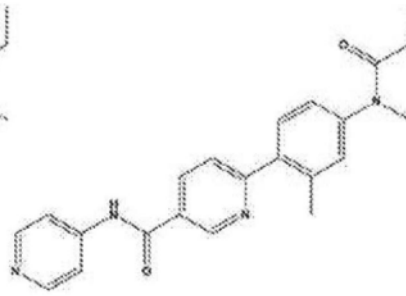


I-T 1365

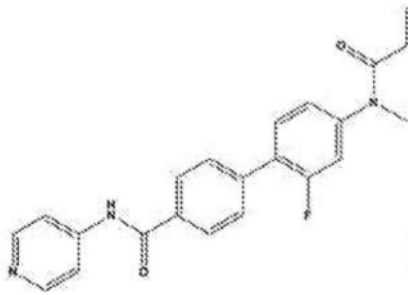
[0516]



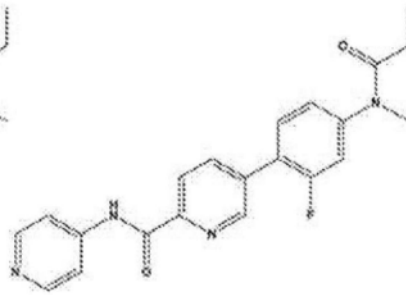
I-T 1366



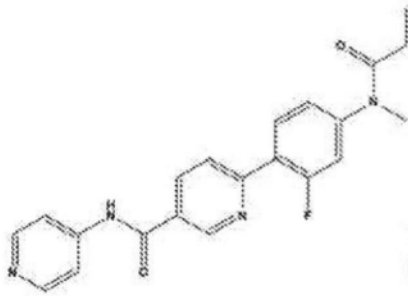
I-T 1367



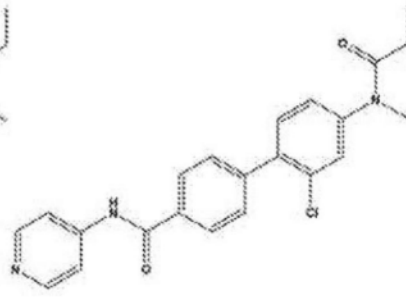
I-T 1368



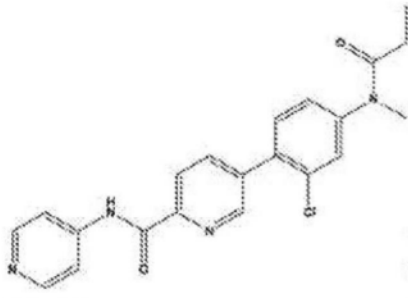
I-T 1369



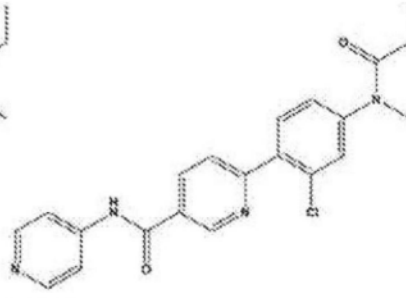
I-T 1370



I-T 1371

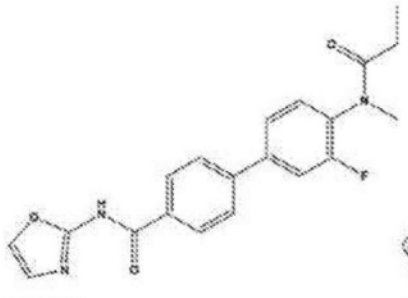


I-T 1372

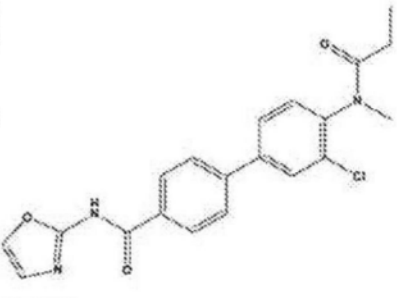


I-T 1373

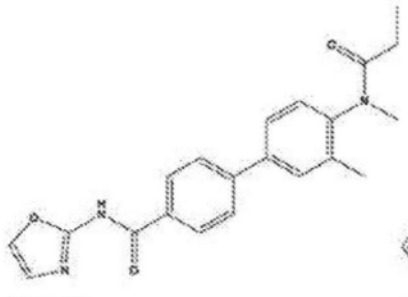
[0517]



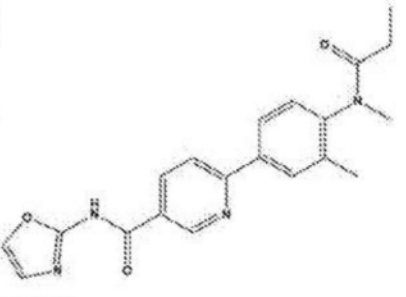
I-T 1374



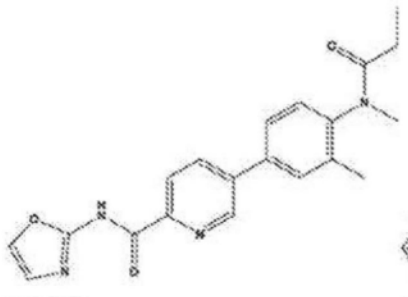
I-T 1375



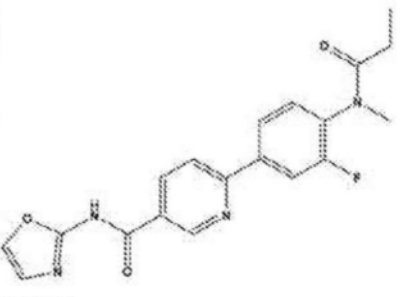
I-T 1376



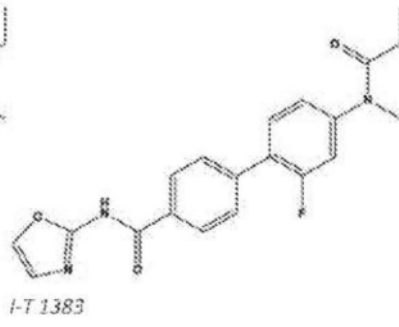
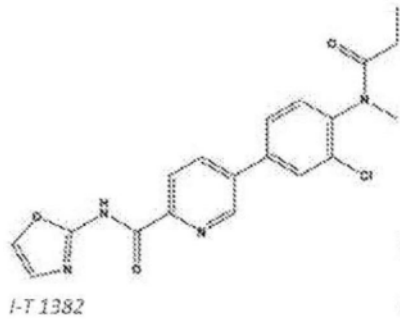
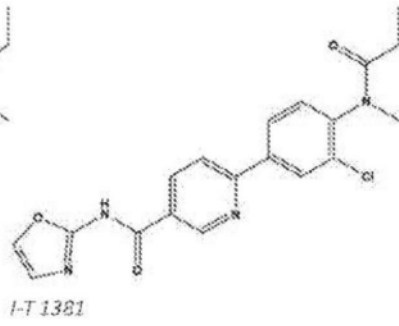
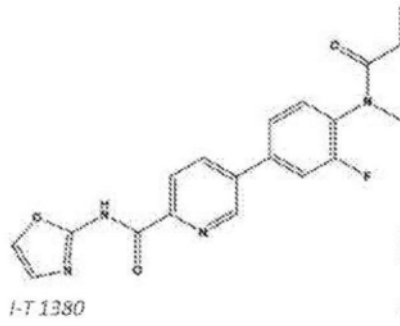
I-T 1377



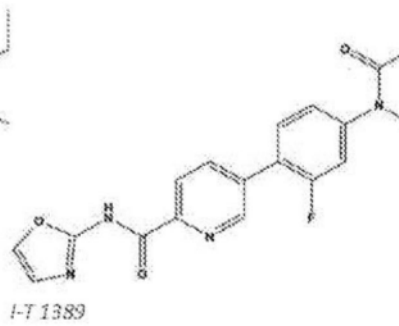
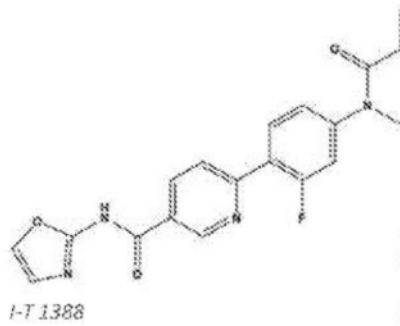
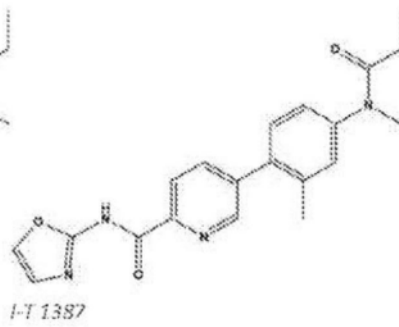
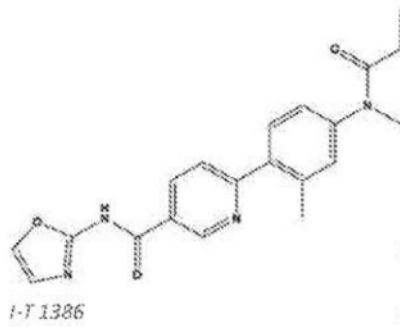
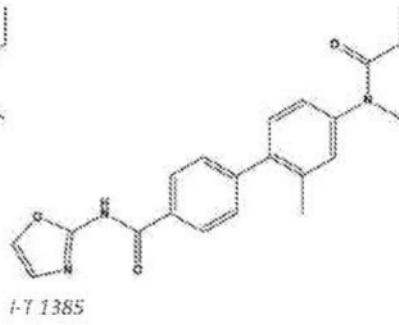
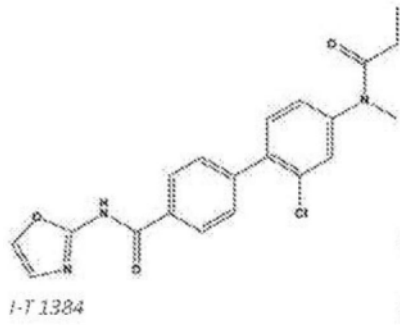
I-T 1378

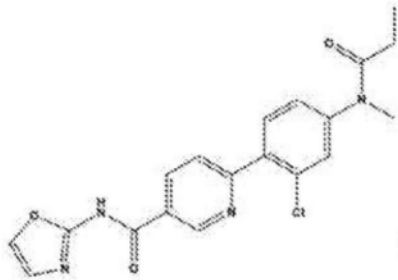


I-T 1379

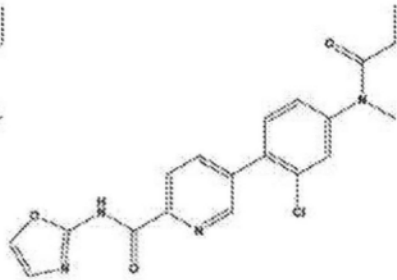


[0518]

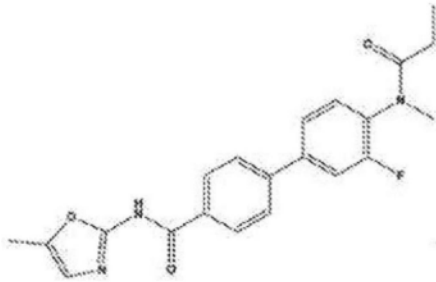




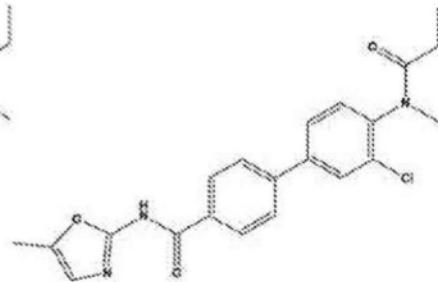
I-T 1390



I-T 1391

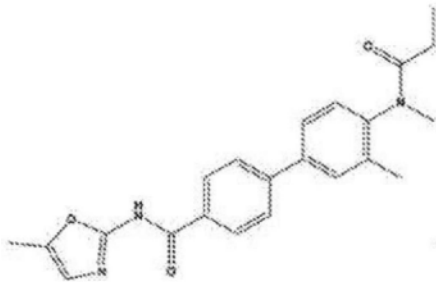


I-T 1392

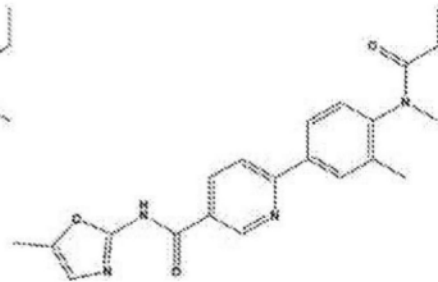


I-T 1393

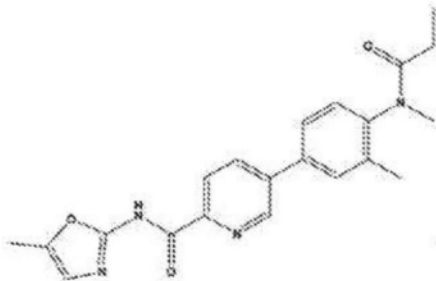
[0519]



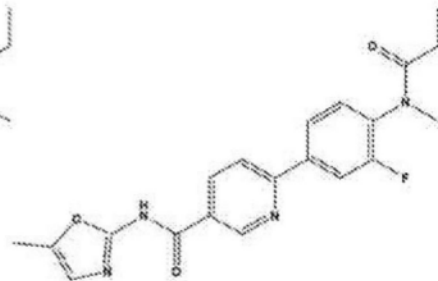
I-T 1394



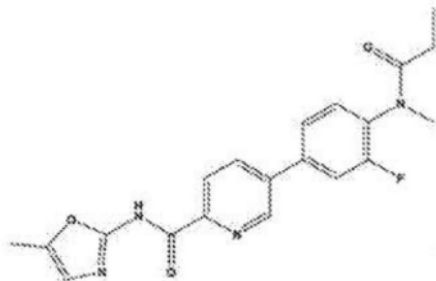
I-T 1395



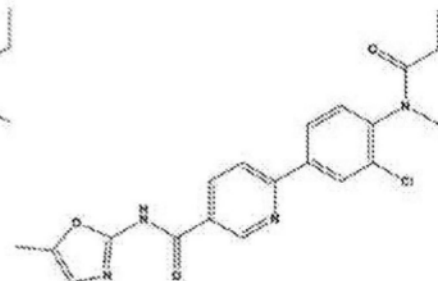
I-T 1396



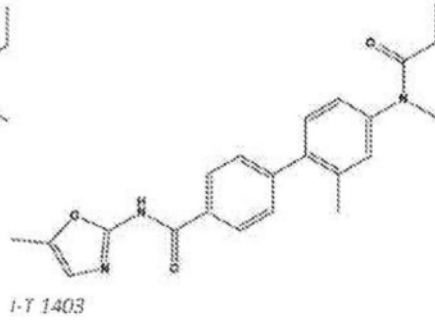
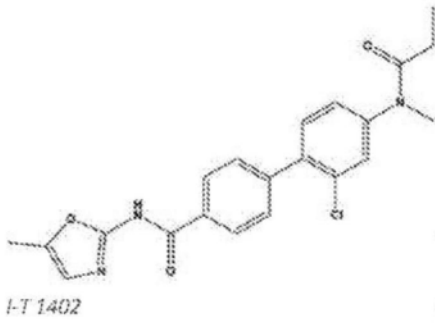
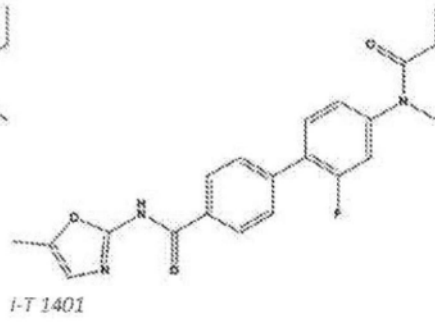
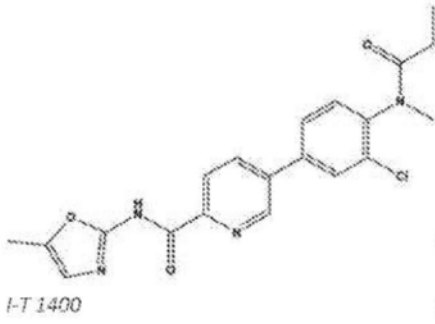
I-T 1397



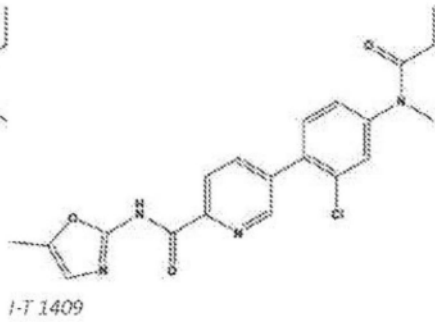
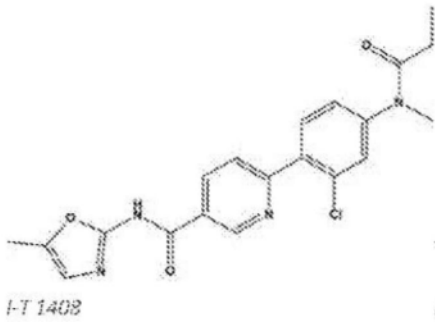
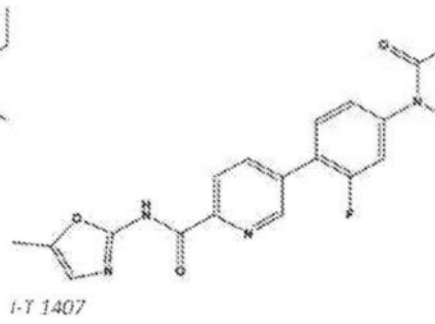
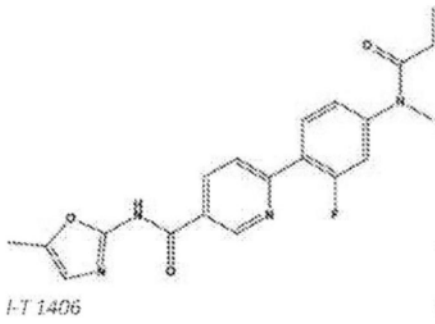
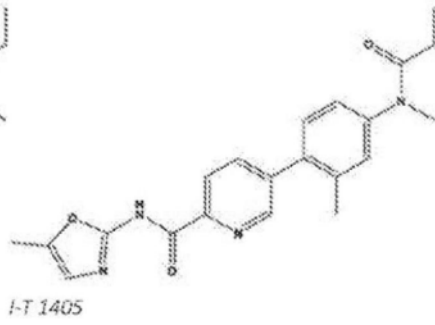
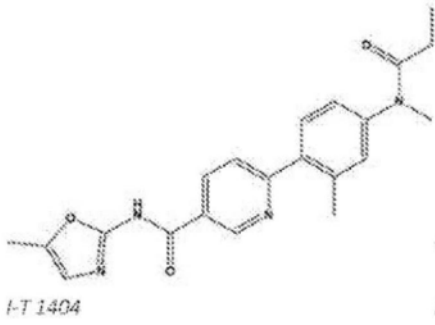
I-T 1398

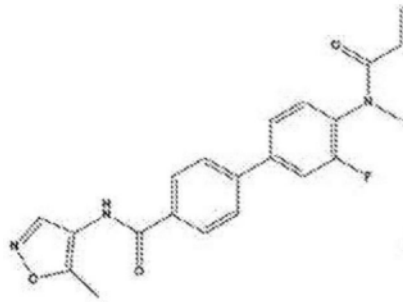


I-T 1399

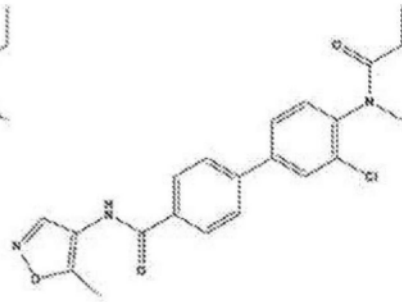


[0520]

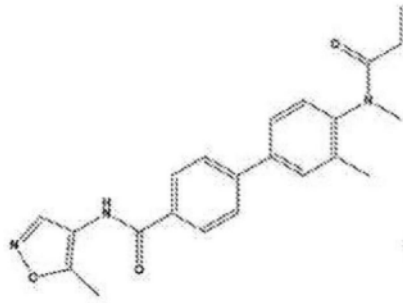




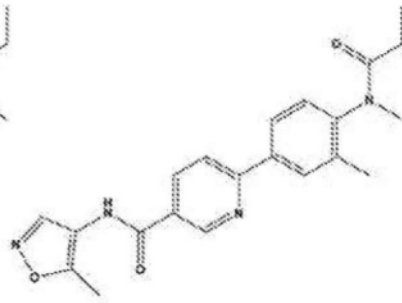
I-T 1410



I-T 1411

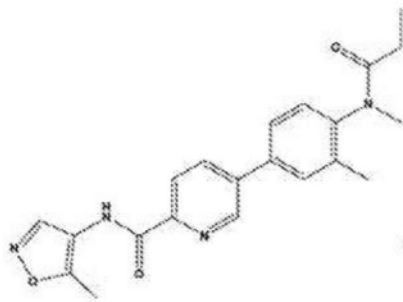


I-T 1412

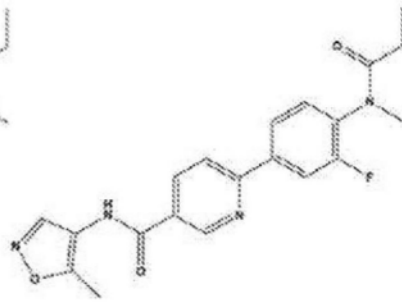


I-T 1413

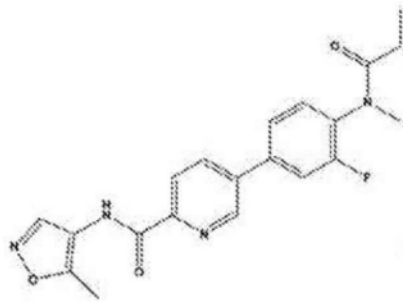
[0521]



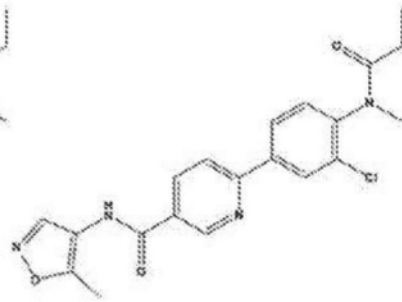
I-T 1414



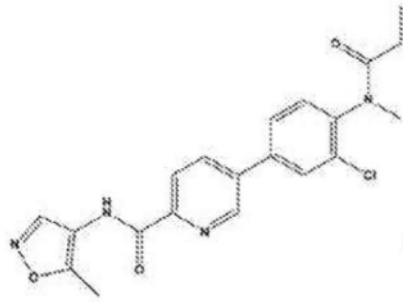
I-T 1415



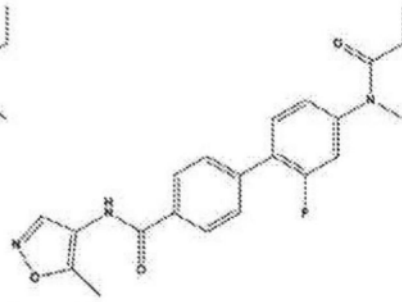
I-T 1416



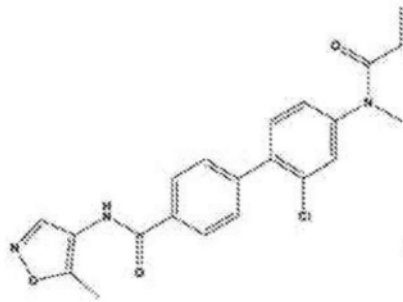
I-T 1417



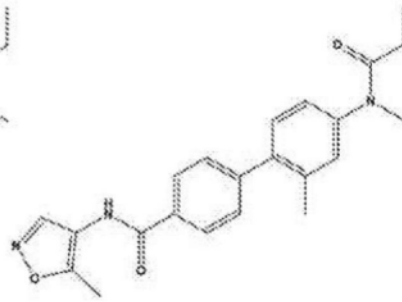
I-T 1418



I-T 1419

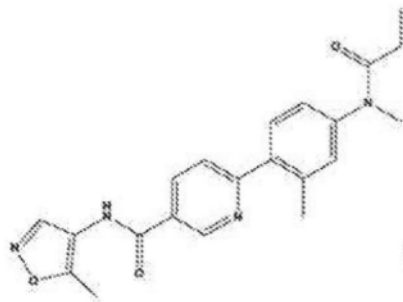


I-T 1420

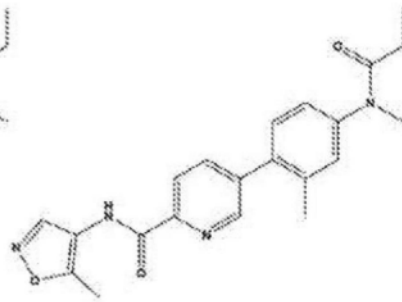


I-T 1421

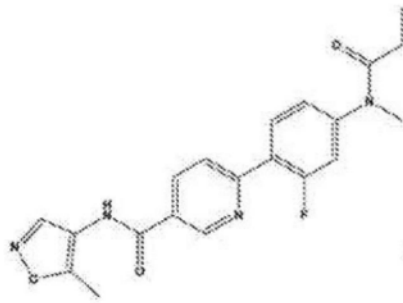
[0522]



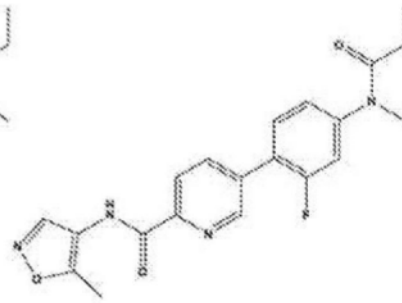
I-T 1422



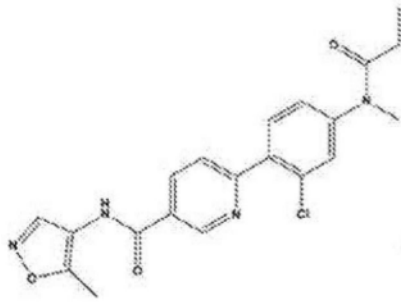
I-T 1423



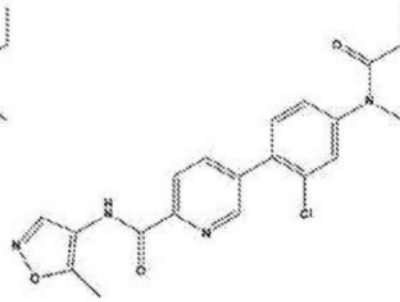
I-T 1424



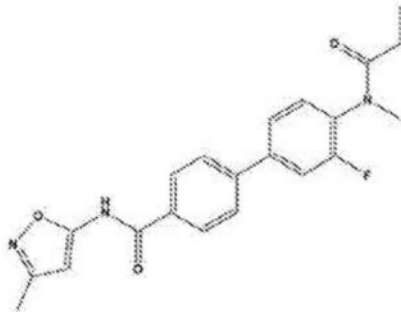
I-T 1425



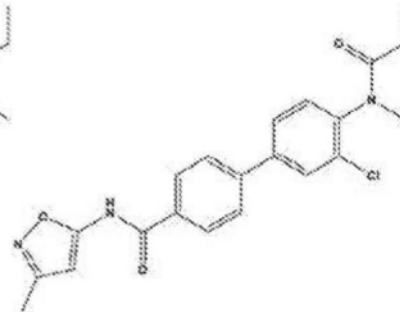
I-T 1426



I-T 1427

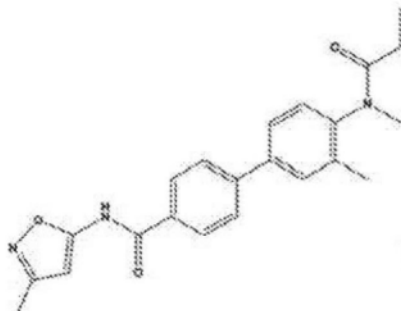


I-T 1428

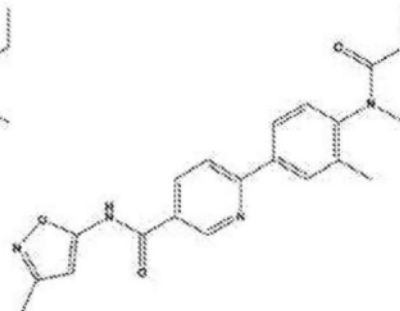


I-T 1429

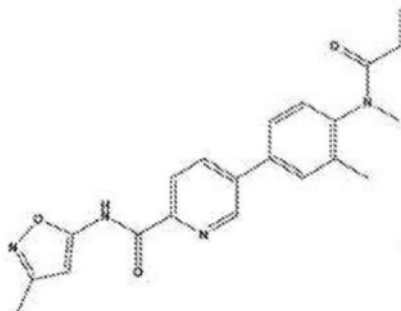
[0523]



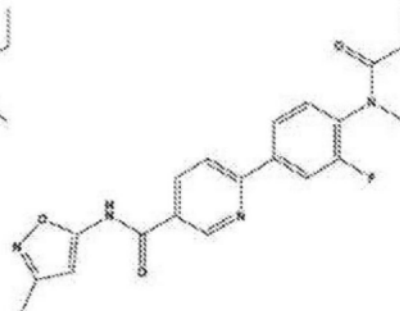
I-T 1430



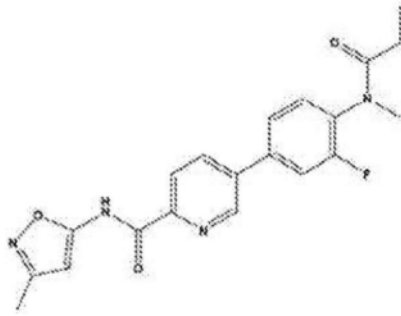
I-T 1431



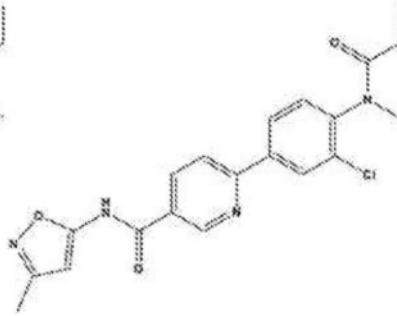
I-T 1432



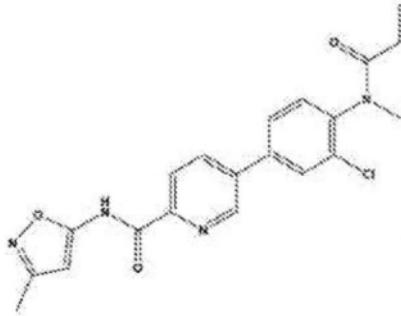
I-T 1433



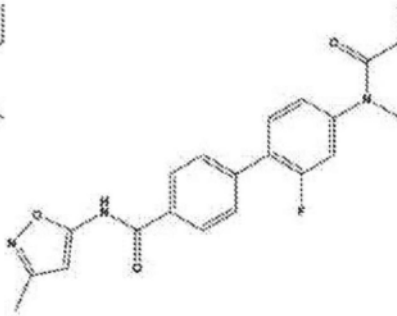
I-T 1434



I-T 1435

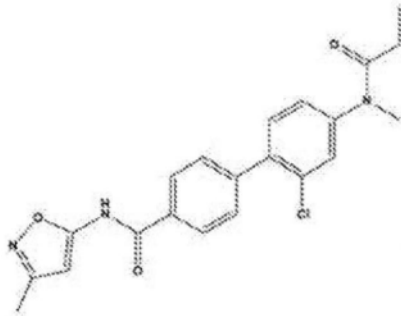


I-T 1436

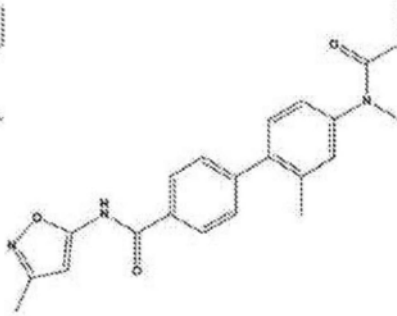


I-T 1437

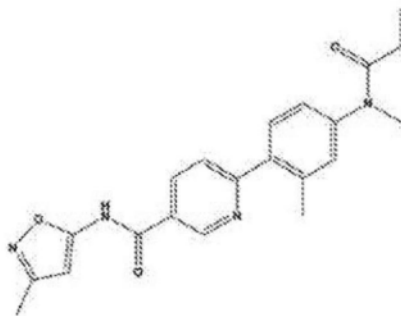
[0524]



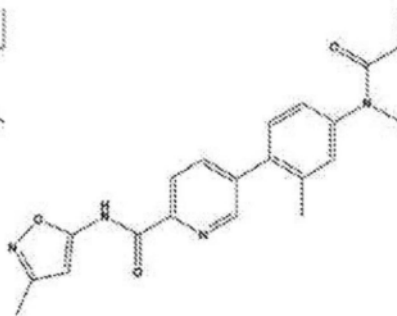
I-T 1438



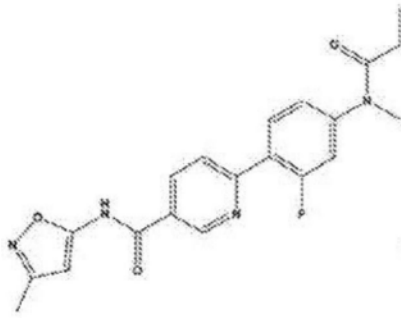
I-T 1439



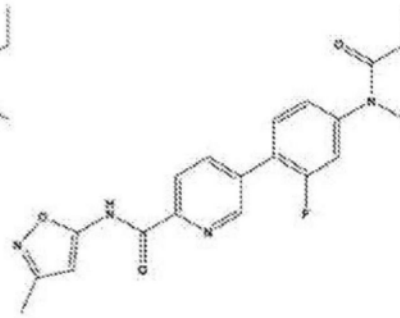
I-T 1440



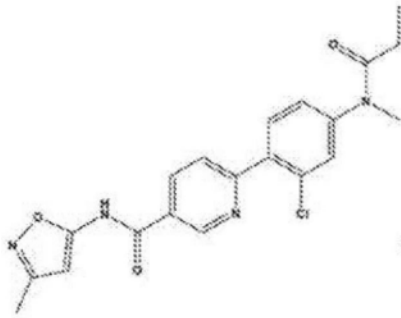
I-T 1441



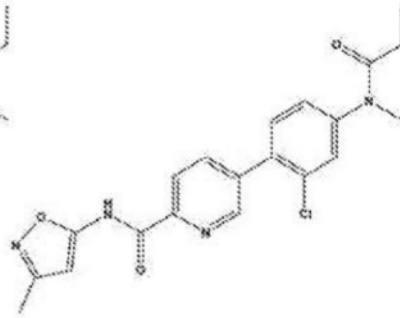
I-T 1442



I-T 1443

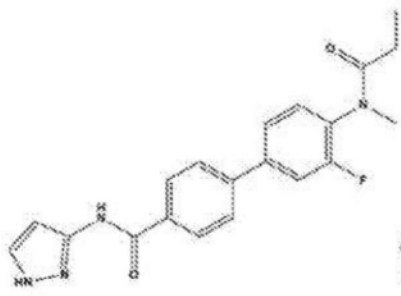


I-T 1444

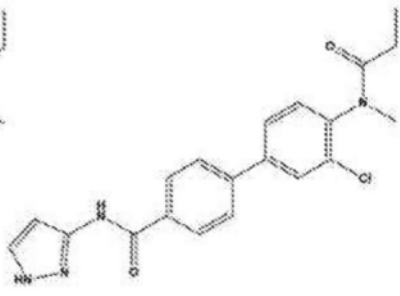


I-T 1445

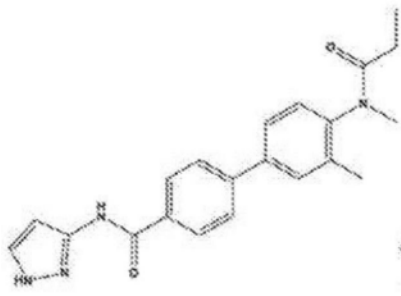
[0525]



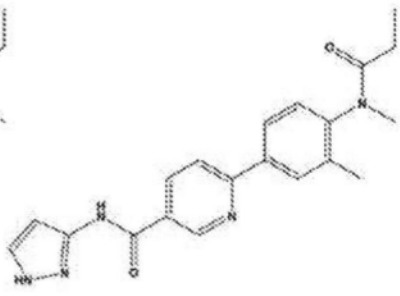
I-T 1446



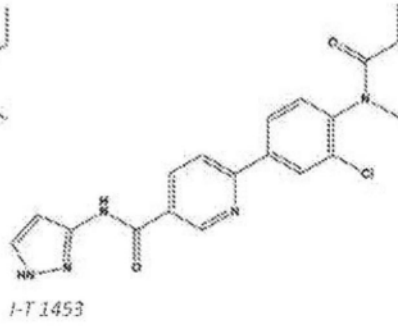
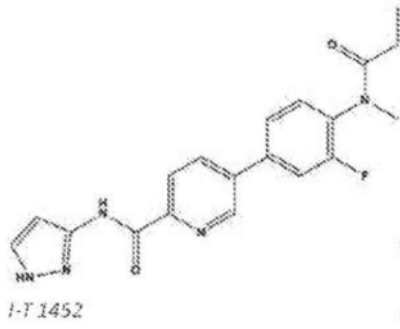
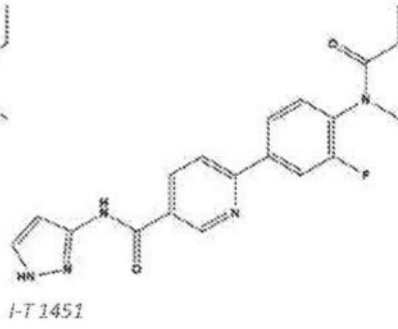
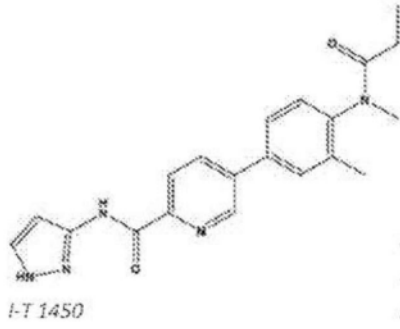
I-T 1447



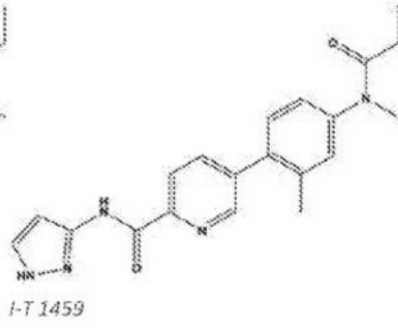
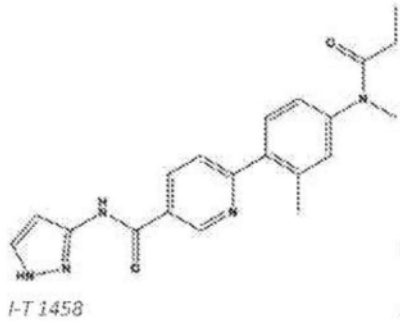
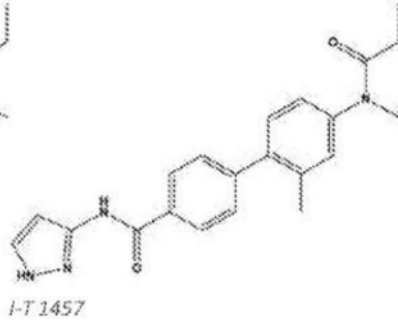
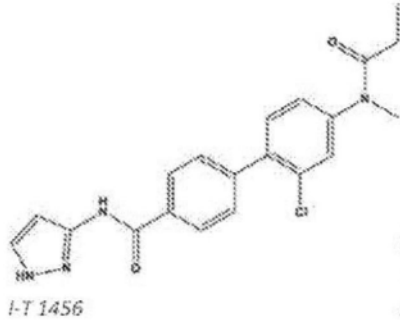
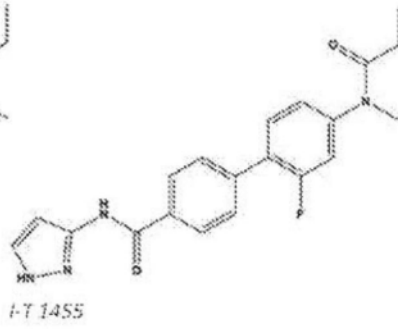
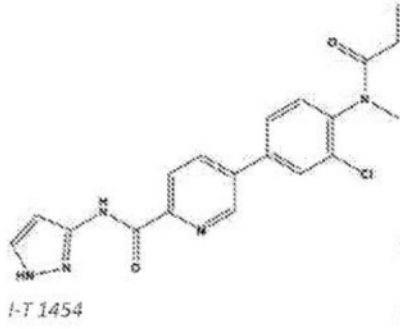
I-T 1448

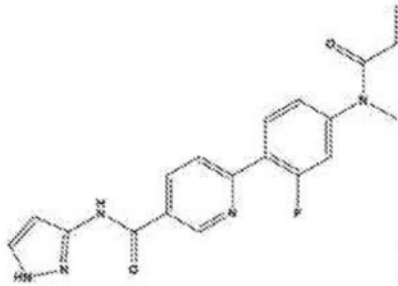


I-T 1449

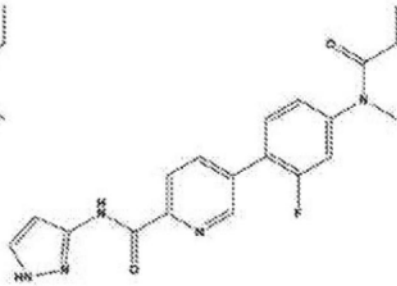


[0526]

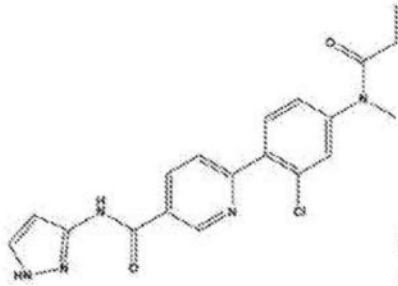




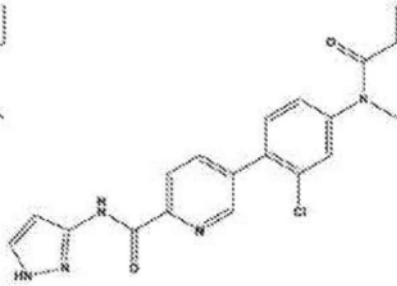
I-T 1460



I-T 1461

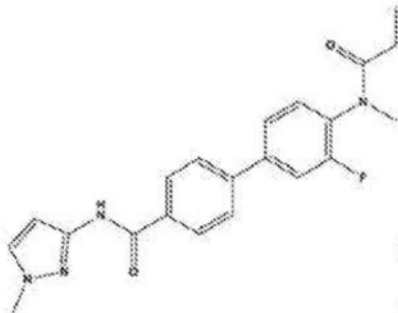


I-T 1462

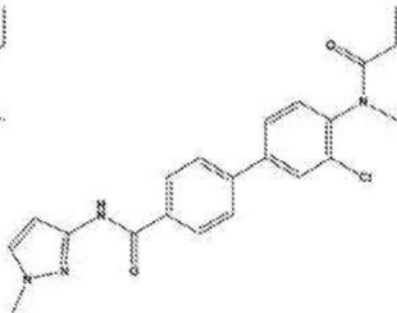


I-T 1463

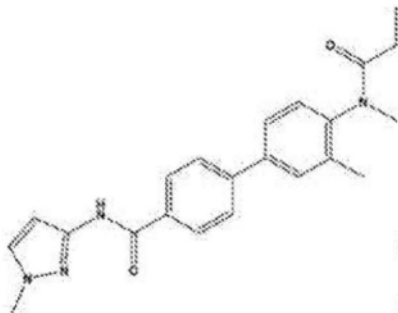
[0527]



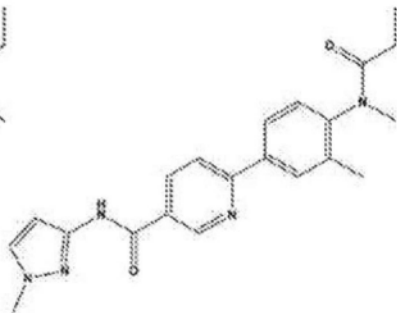
I-T 1464



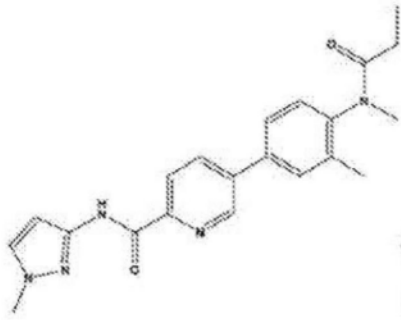
I-T 1465



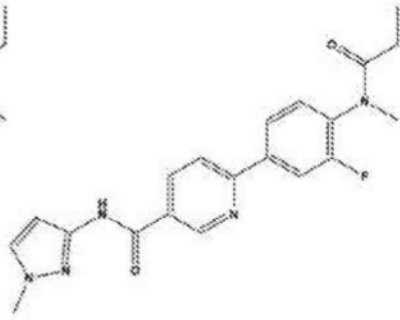
I-T 1466



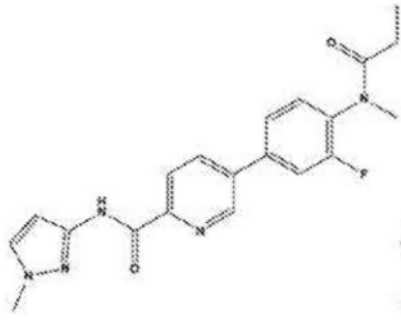
I-T 1467



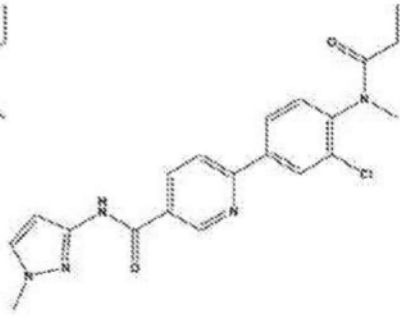
I-T 1468



I-T 1469

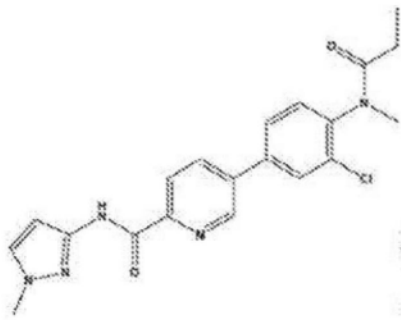


I-T 1470

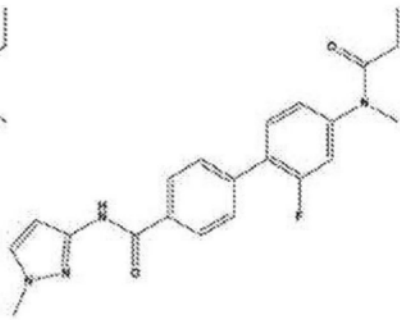


I-T 1471

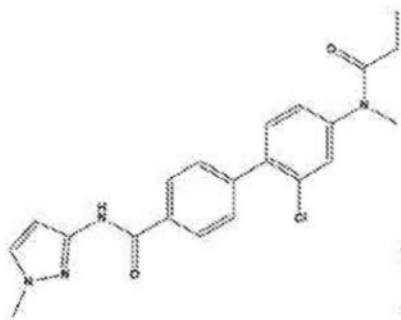
[0528]



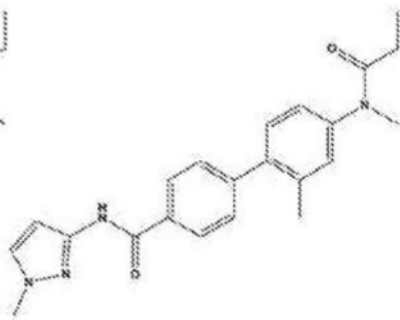
I-T 1472



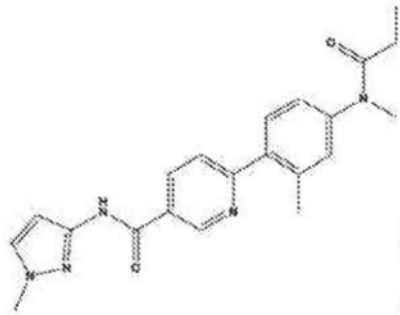
I-T 1473



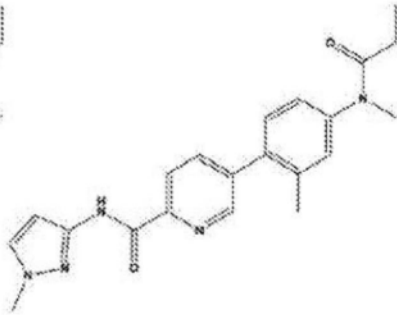
I-T 1474



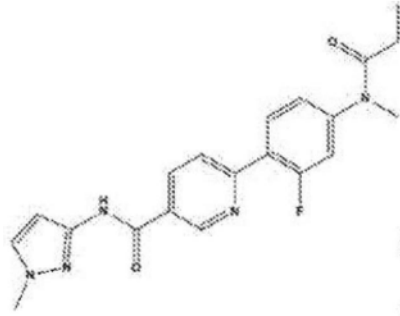
I-T 1475



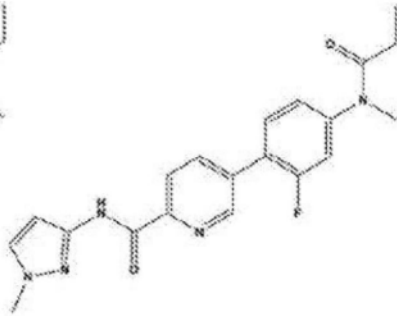
I-T 1476



I-T 1477

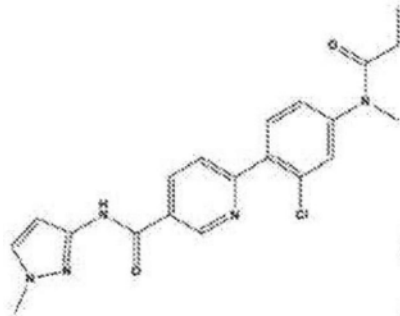


I-T 1478

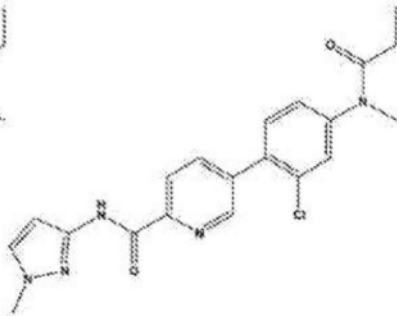


I-T 1479

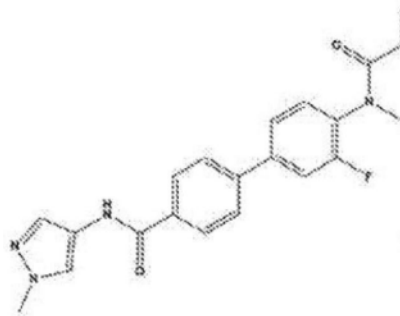
[0529]



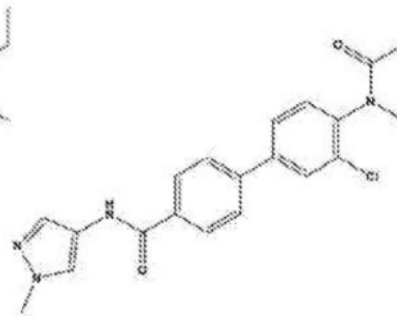
I-T 1480



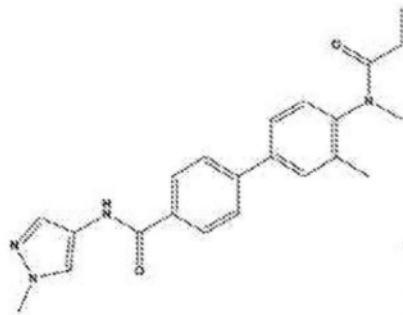
I-T 1481



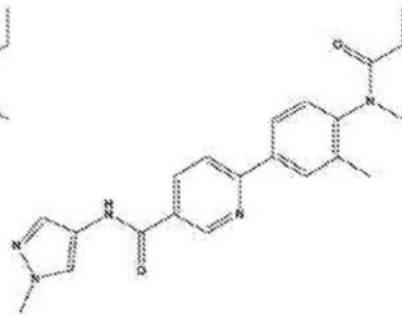
I-T 1482



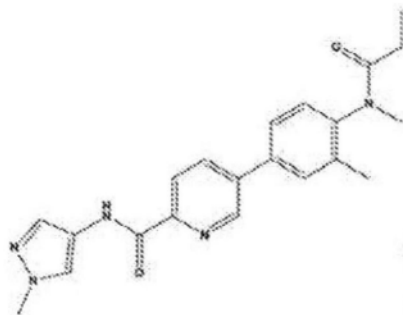
I-T 1483



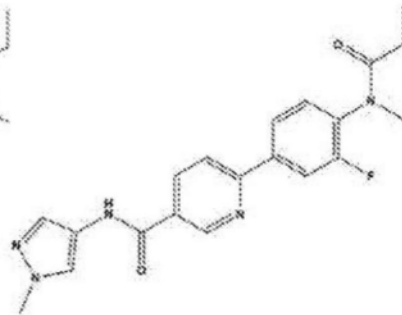
I-T 1484



I-T 1485

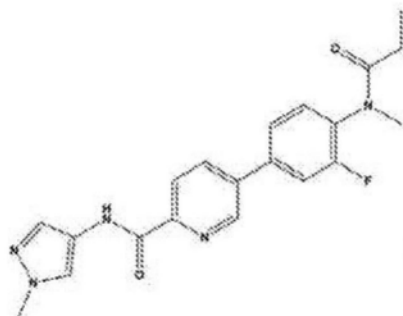


I-T 1486

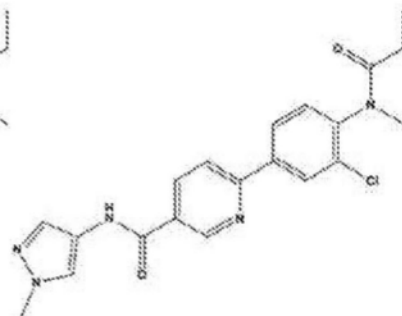


I-T 1487

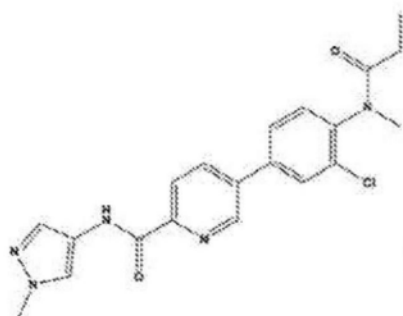
[0530]



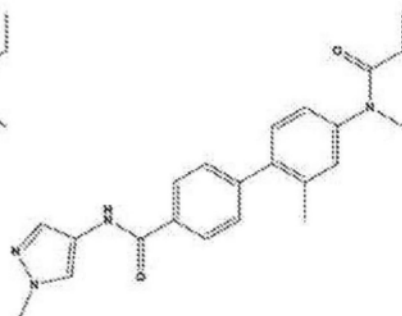
I-T 1488



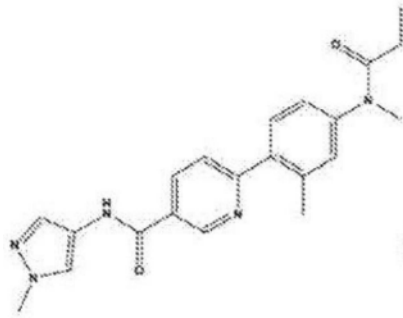
I-T 1489



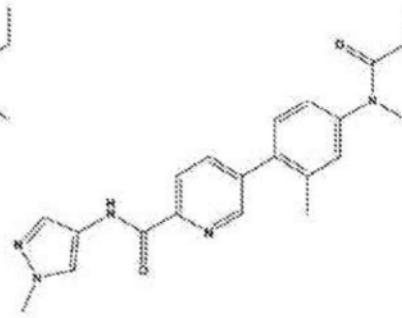
I-T 1490



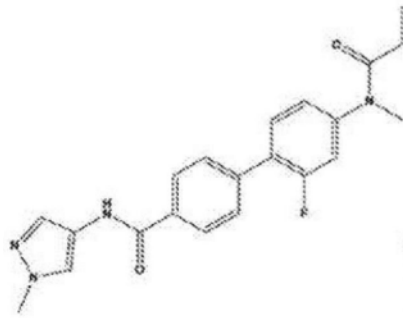
I-T 1491



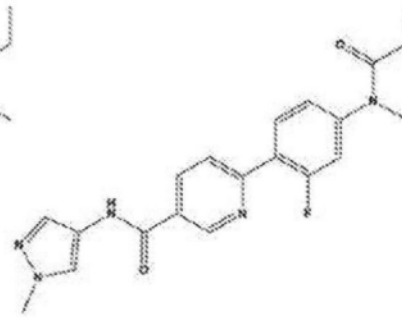
I-T 1492



I-T 1493

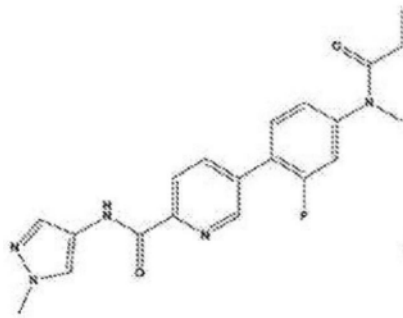


I-T 1494

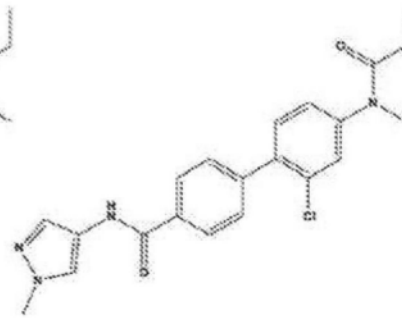


I-T 1495

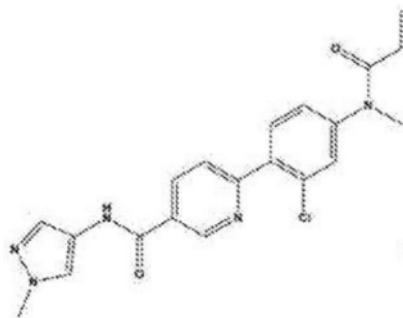
[0531]



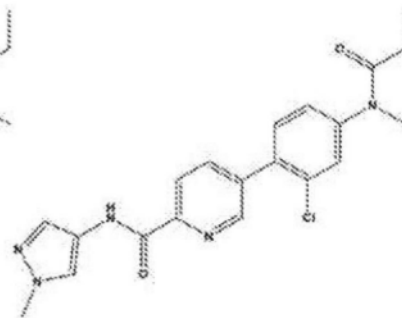
I-T 1496



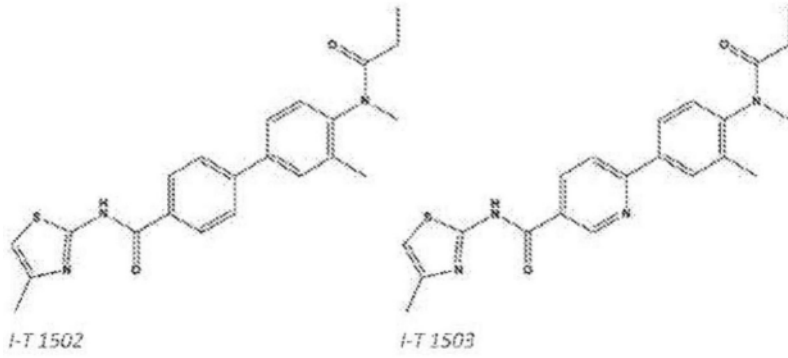
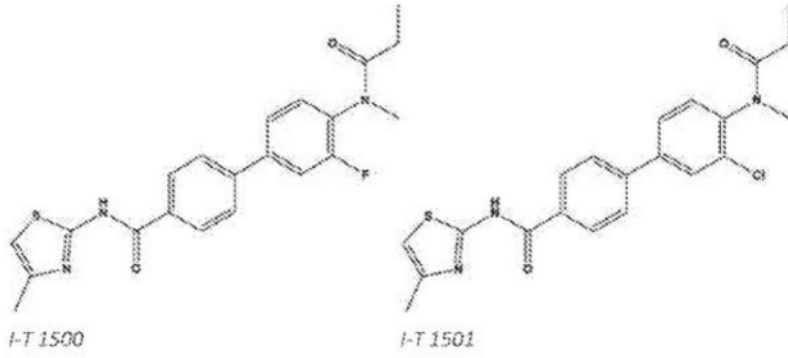
I-T 1497



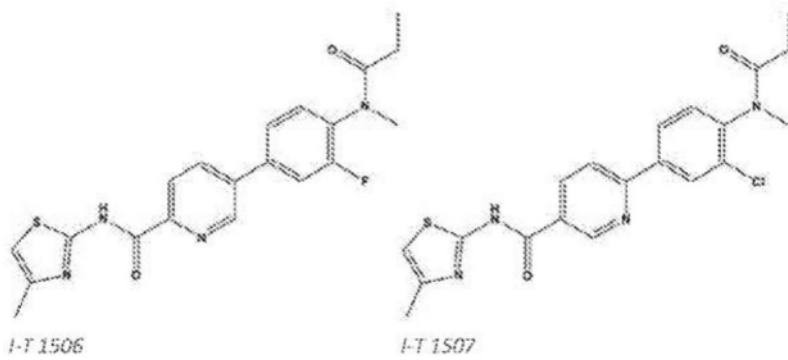
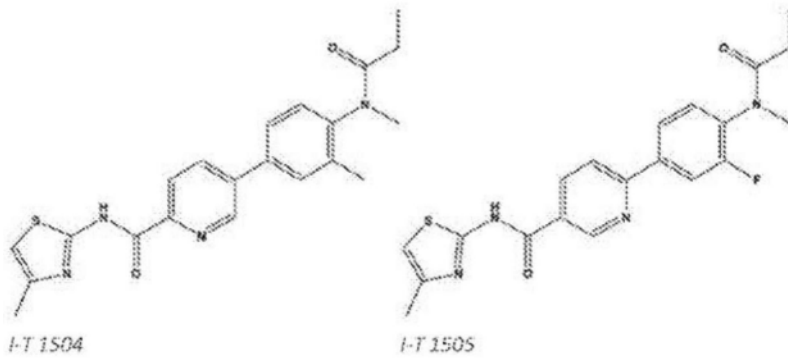
I-T 1498

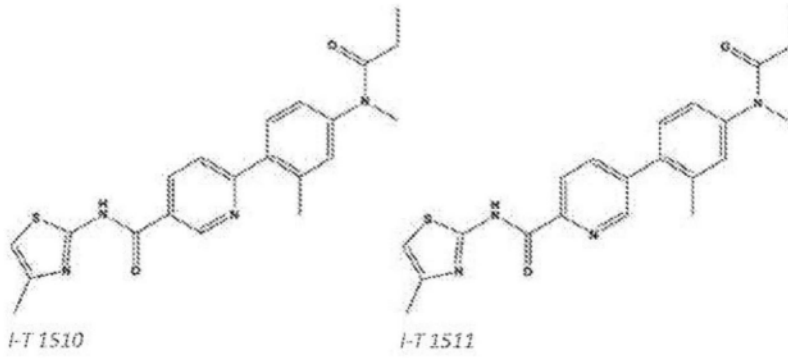
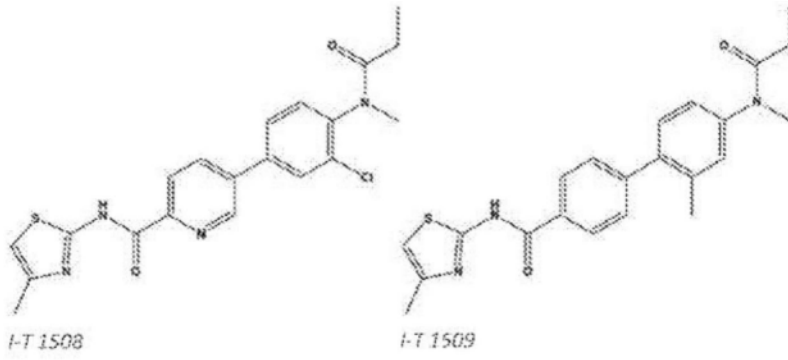


I-T 1499

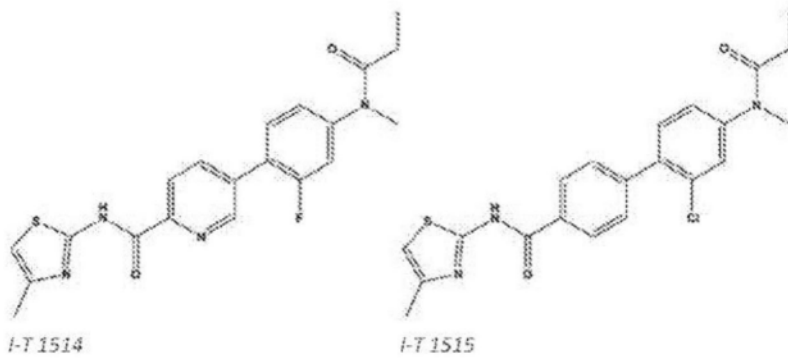
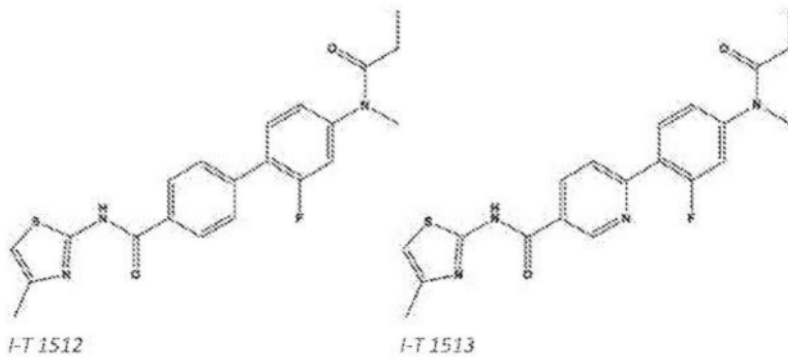


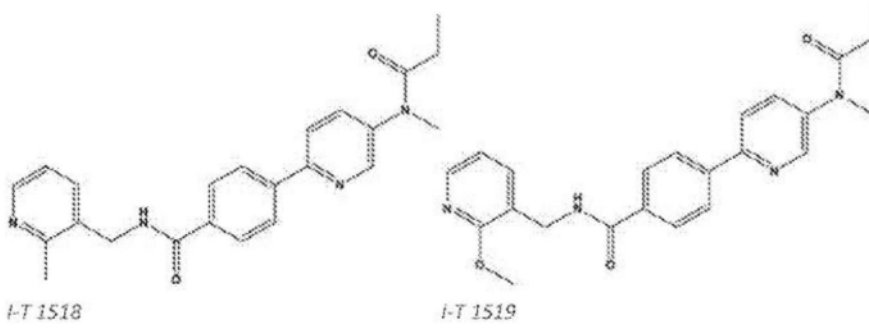
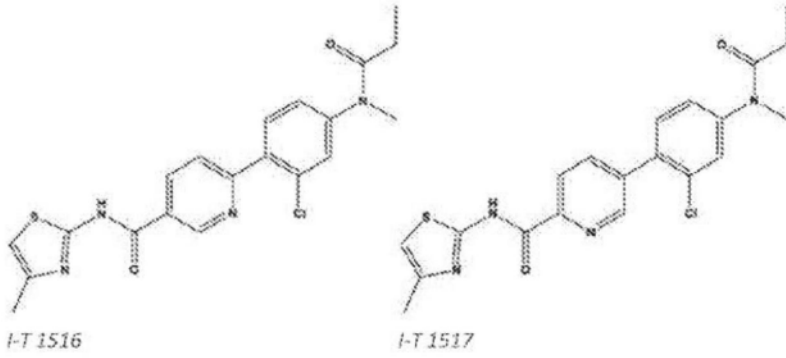
[0532]



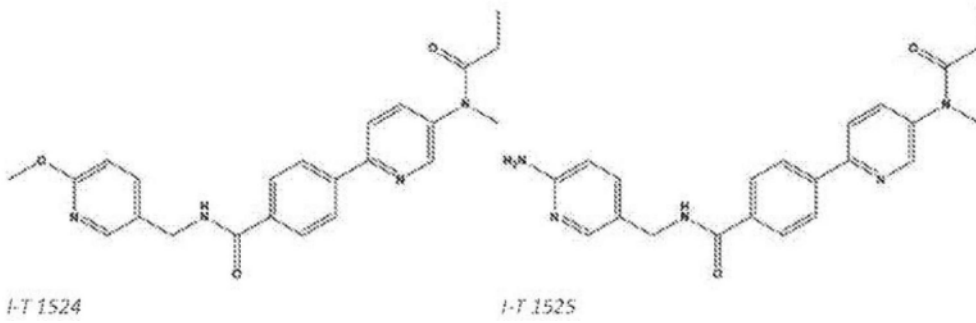
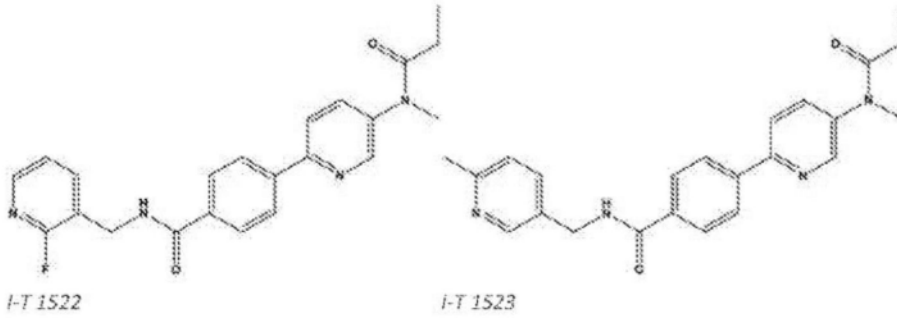
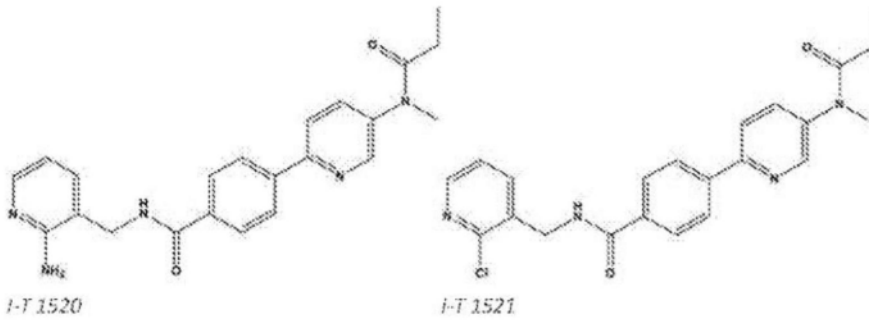


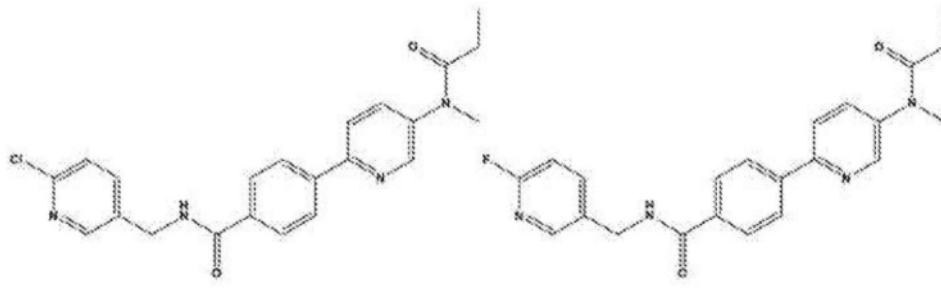
[0533]





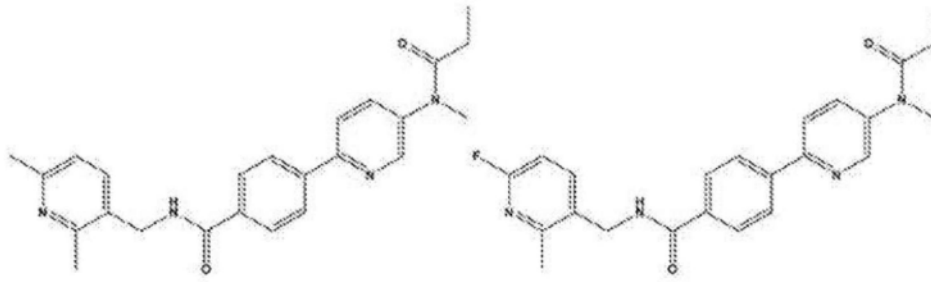
[0534]





I-T 1526

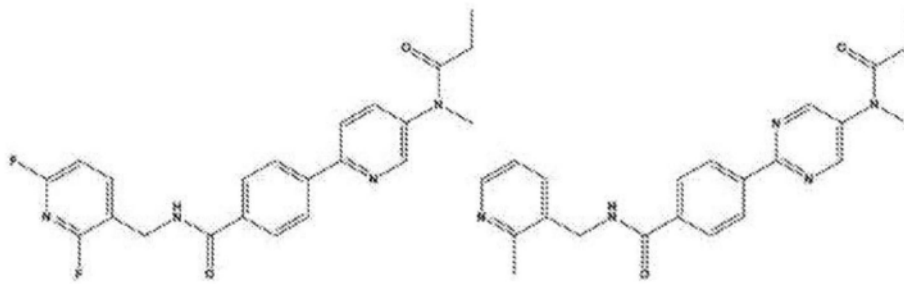
I-T 1527



I-T 1528

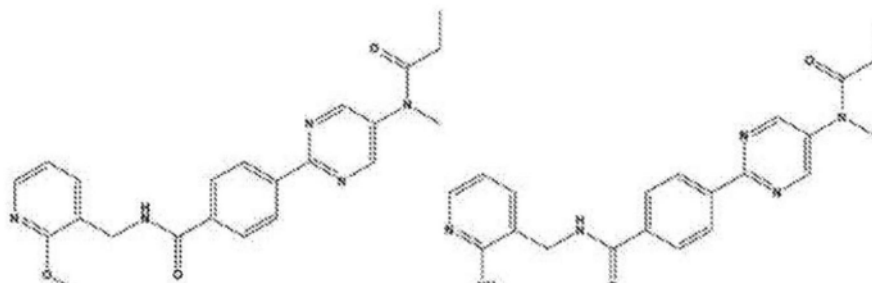
I-T 1529

[0535]



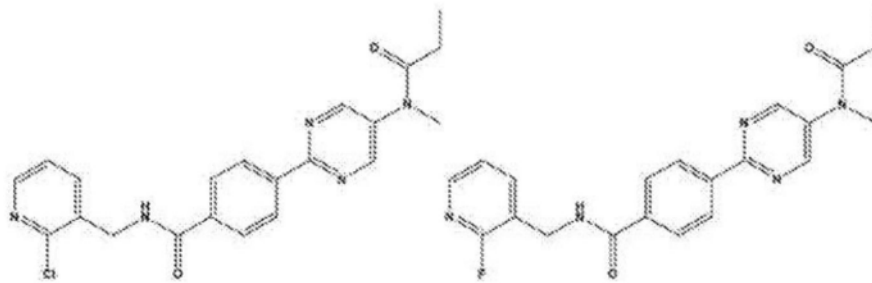
I-T 1530

I-T 1531



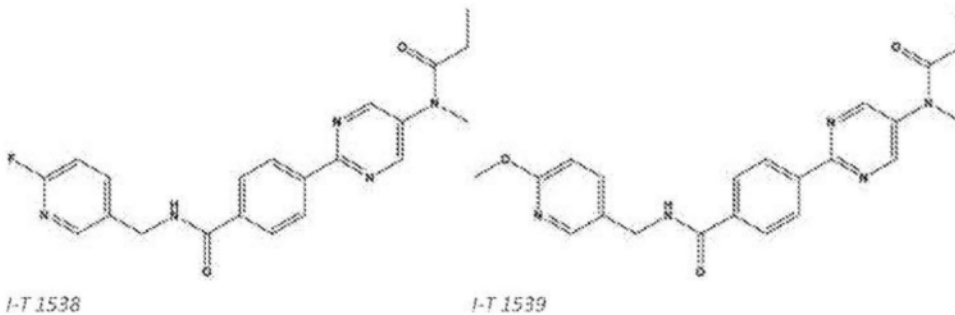
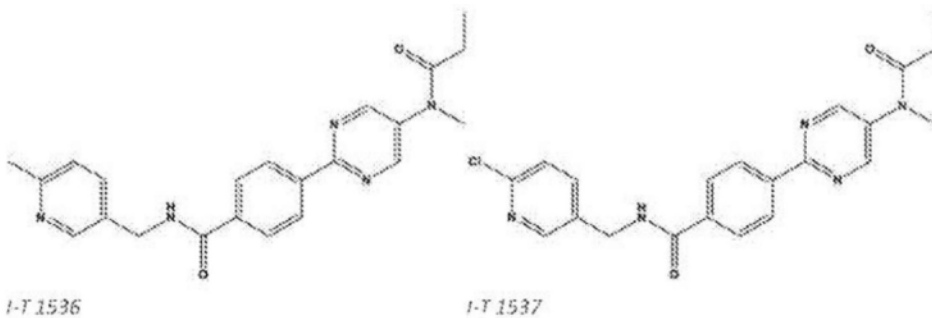
I-T 1532

I-T 1533

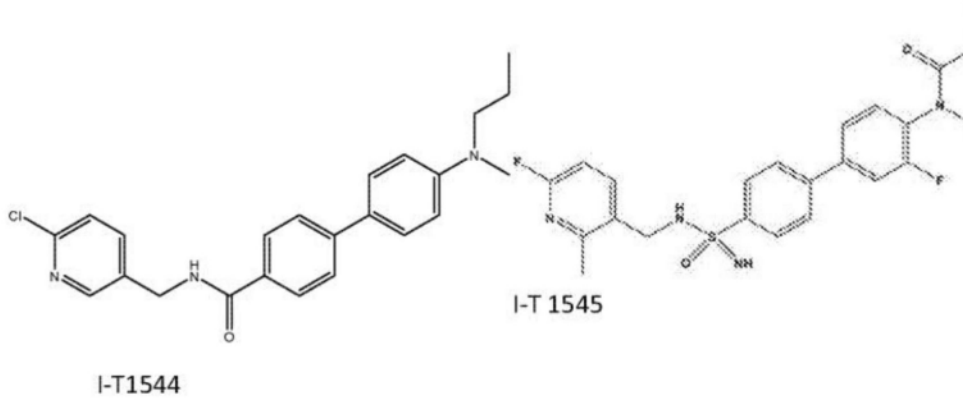
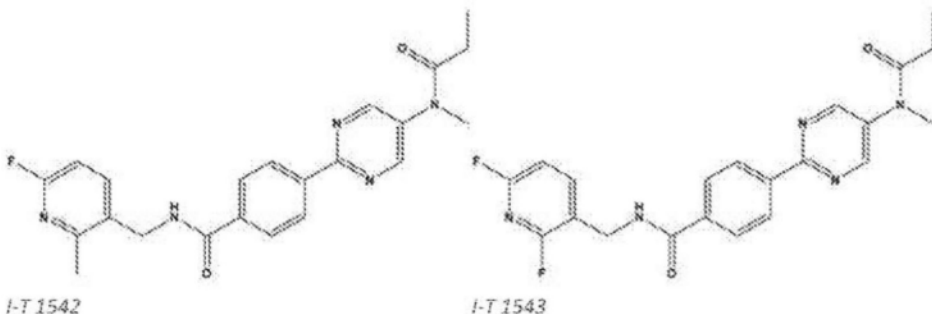
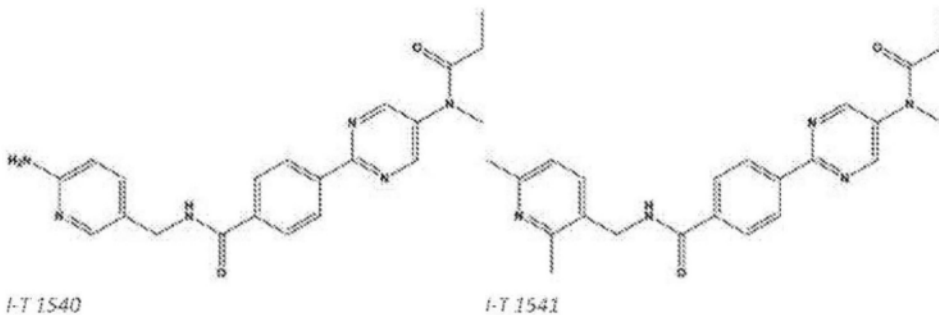


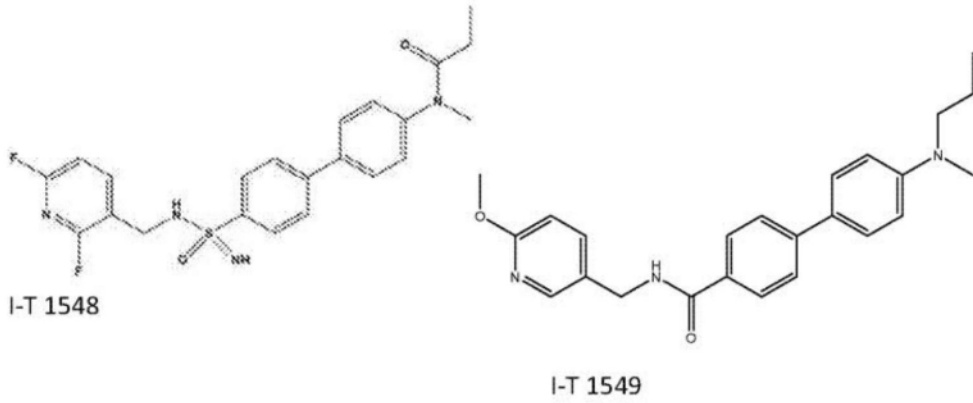
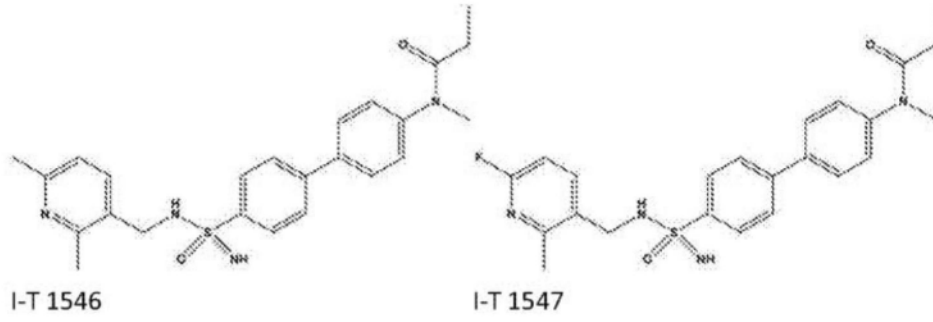
I-T 1534

I-T 1535

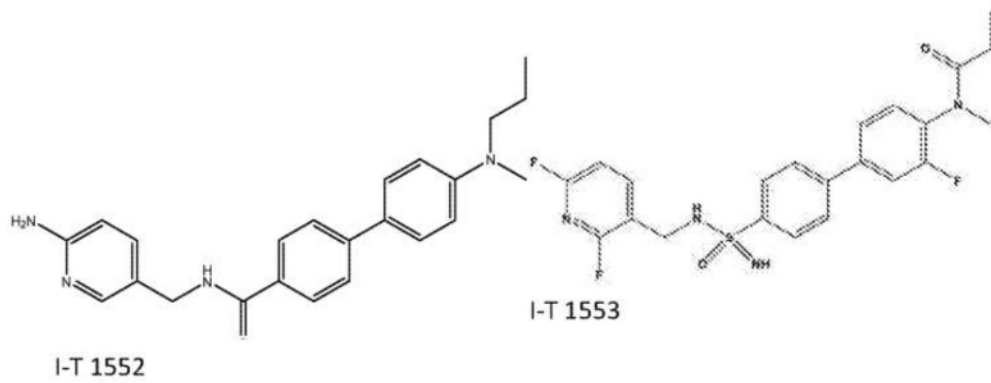
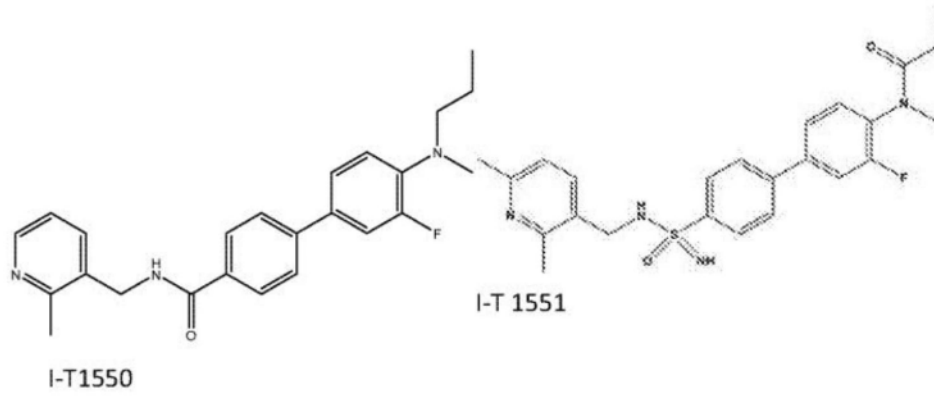


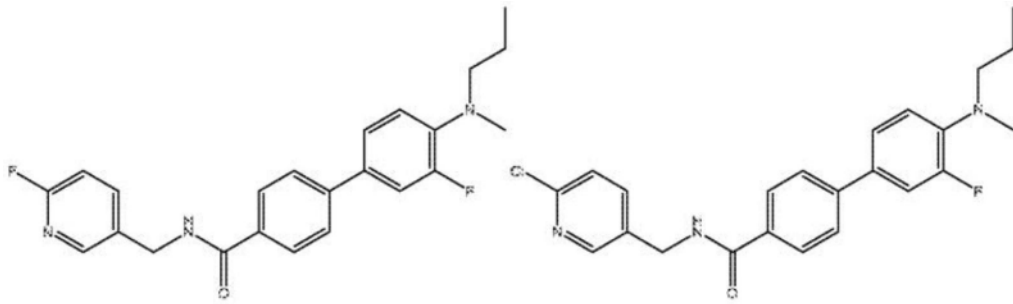
[0536]





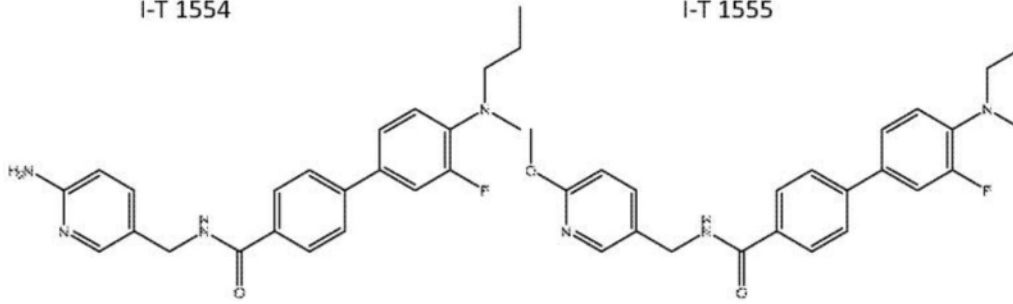
[0537]





I-T 1554

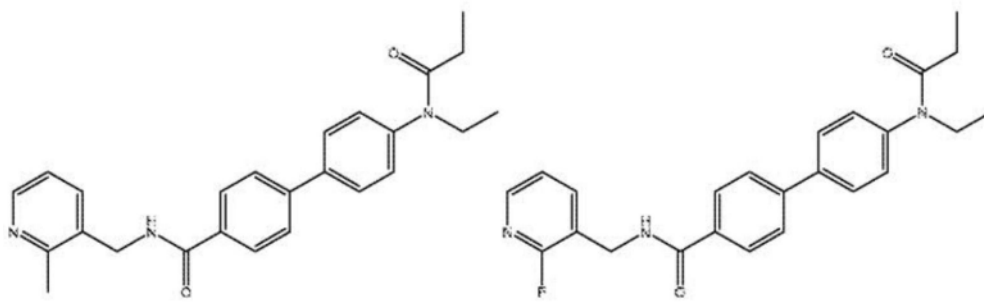
I-T 1555



I-T 1556

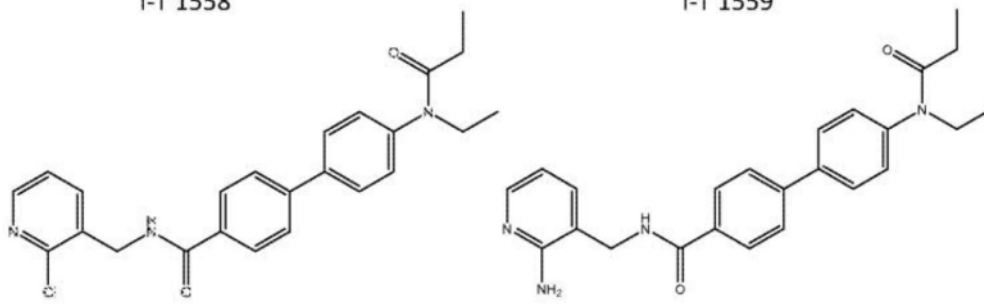
I-T 1557

[0538]



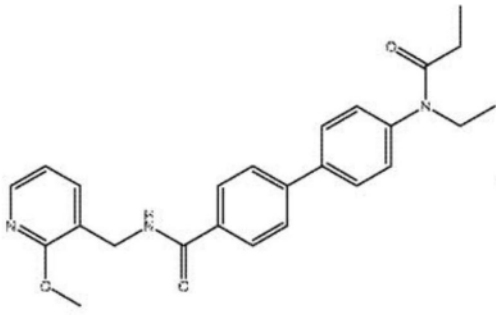
I-T 1558

I-T 1559

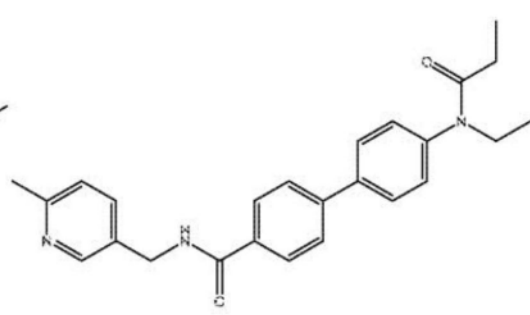


I-T 1560

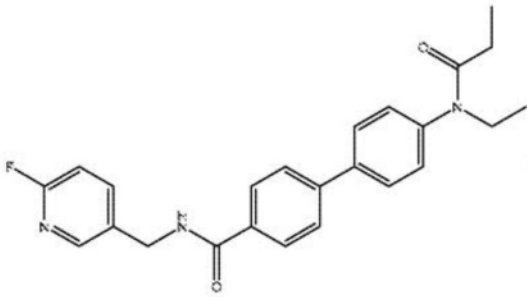
I-T 1561



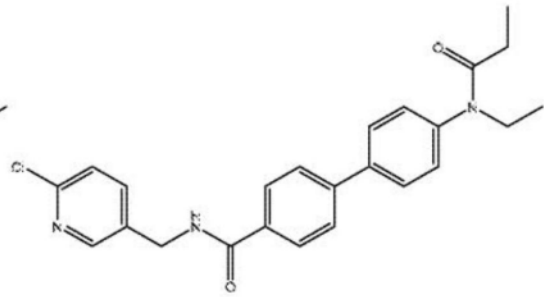
I-T 1562



I-T 1563

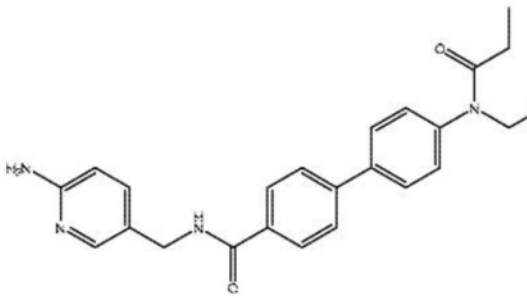


I-T 1564

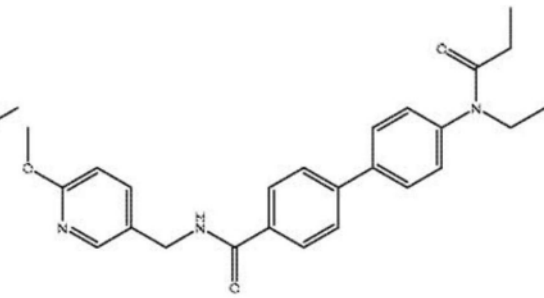


I-T 1565

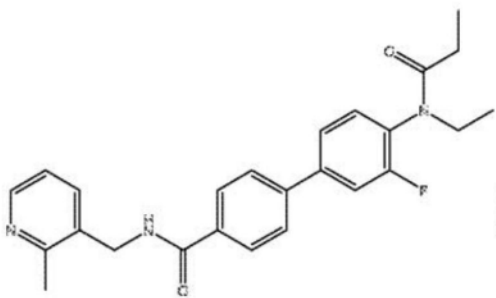
[0539]



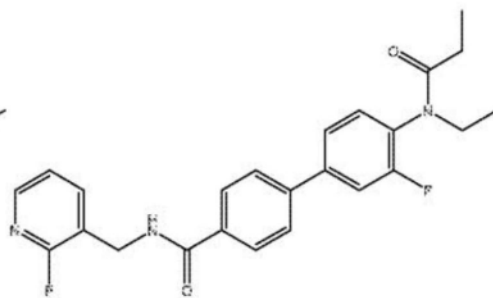
I-T 1566



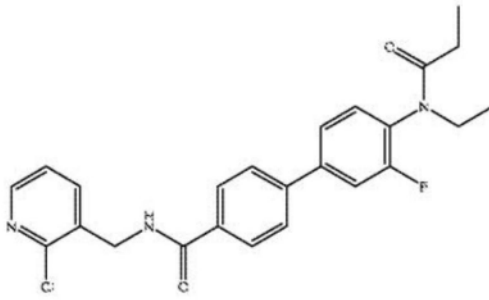
I-T 1567



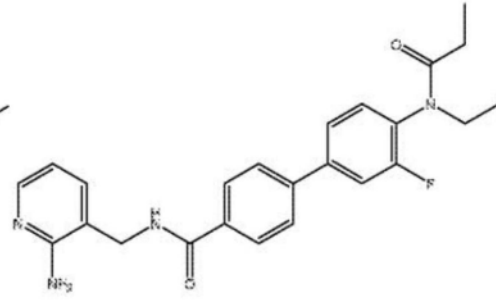
I-T 1568



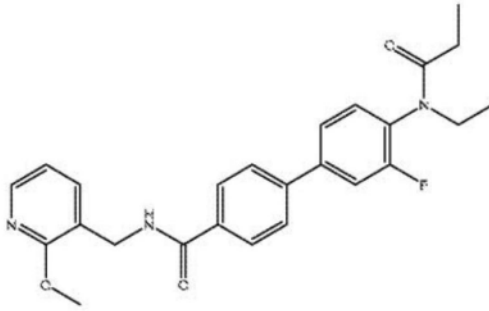
I-T 1569



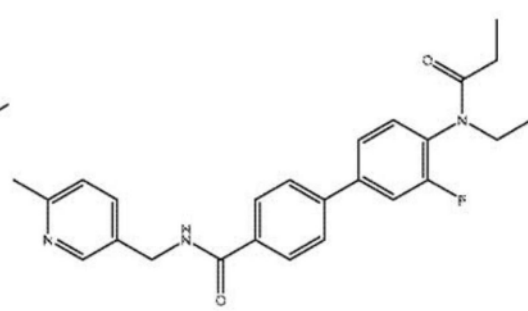
I-T 1570



I-T 1571

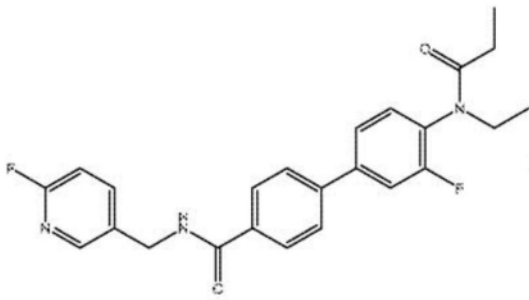


I-T 1572

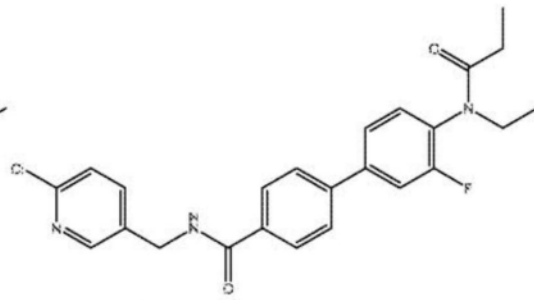


I-T 1573

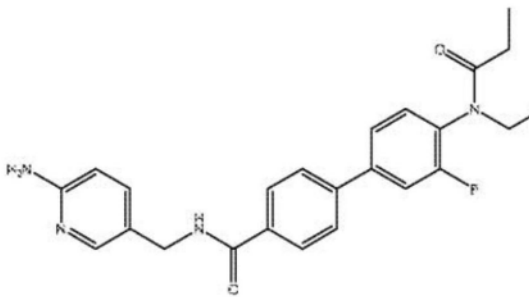
[0540]



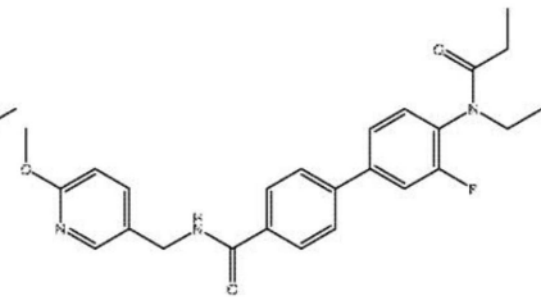
I-T 1574



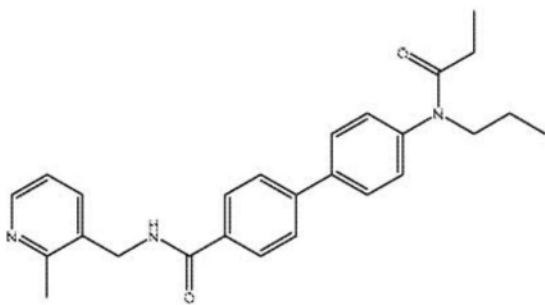
I-T 1575



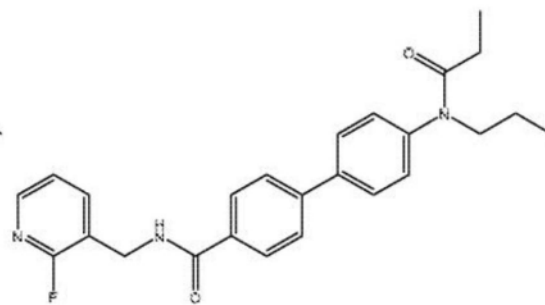
I-T 1576



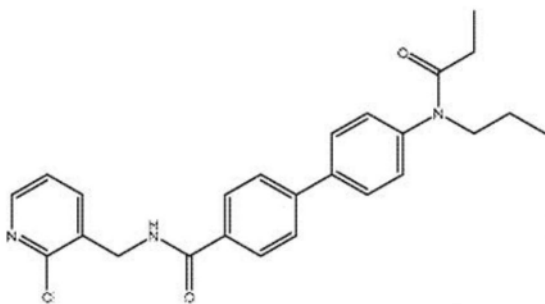
I-T 1577



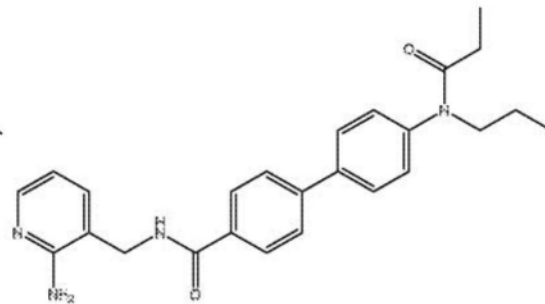
I-T 1578



I-T 1579

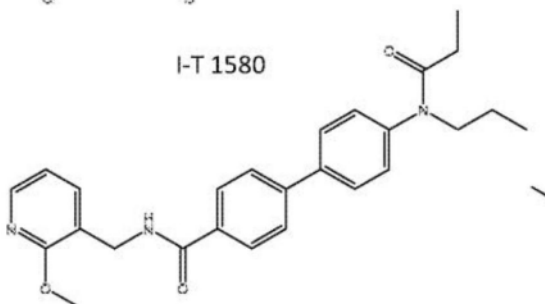


I-T 1580

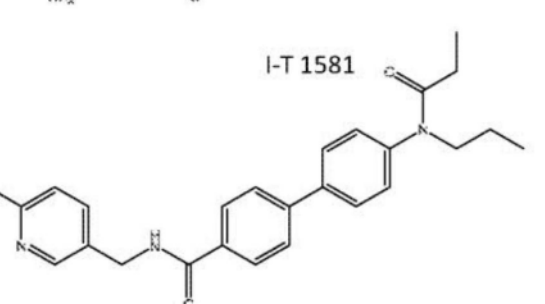


I-T 1581

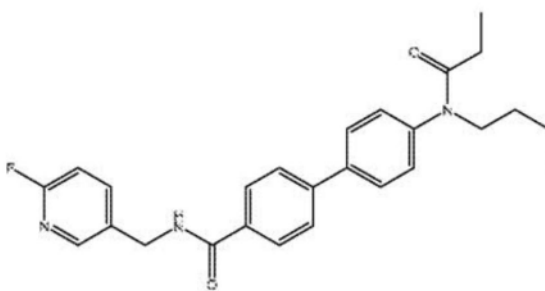
[0541]



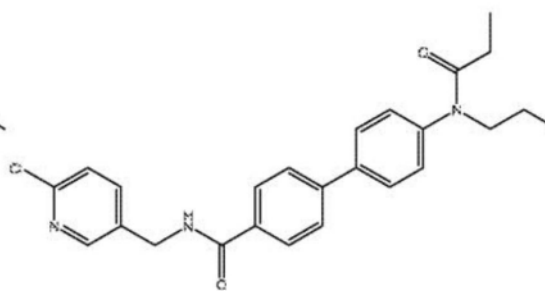
I-T 1582



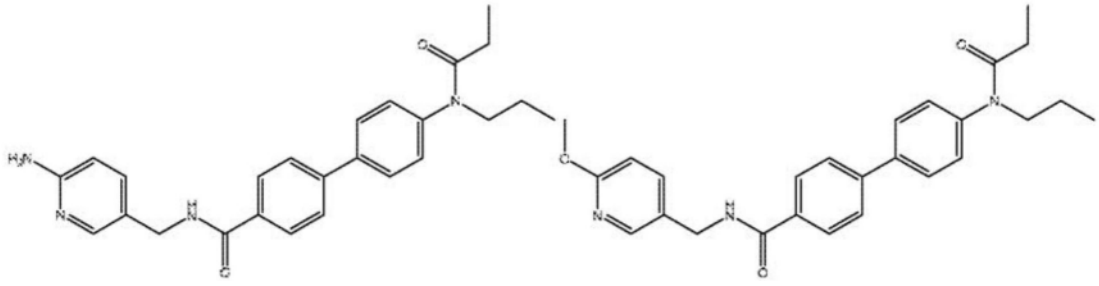
I-T 1583



I-T 1584



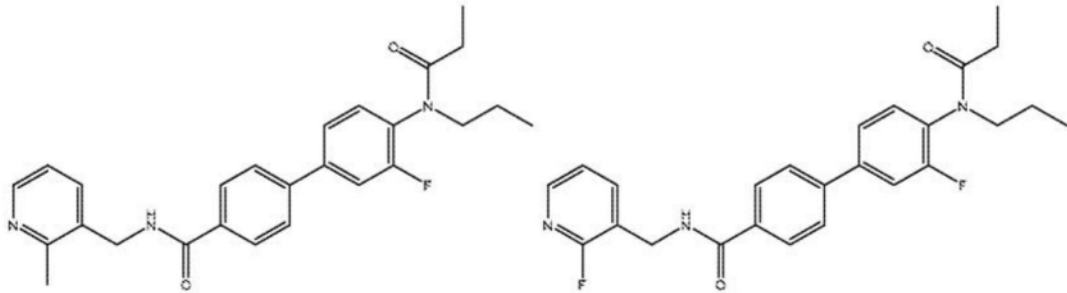
I-T 1585



I-T 1586

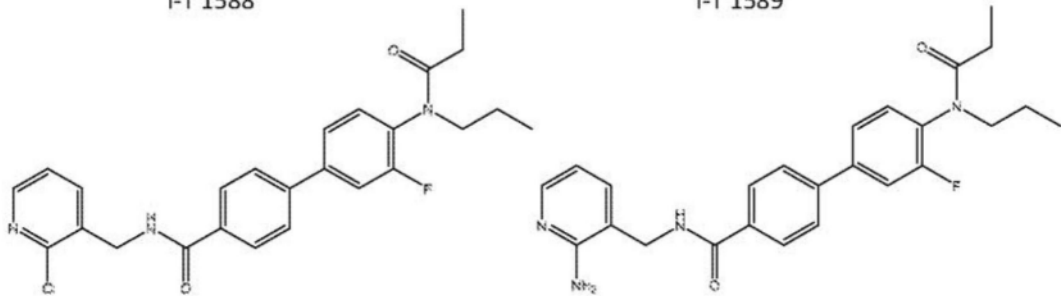
I-T 1587

[0542]



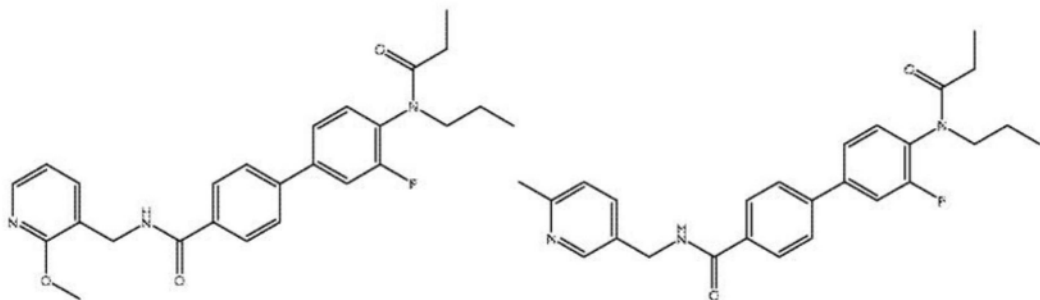
I-T 1588

I-T 1589



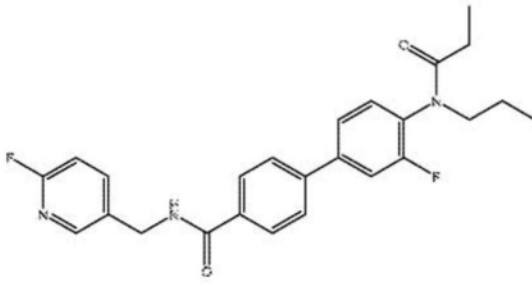
I-T 1590

I-T 1591

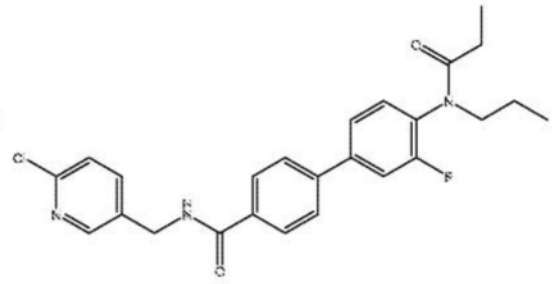


I-T 1592

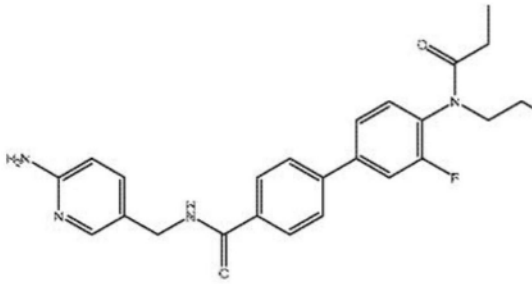
I-T 1593



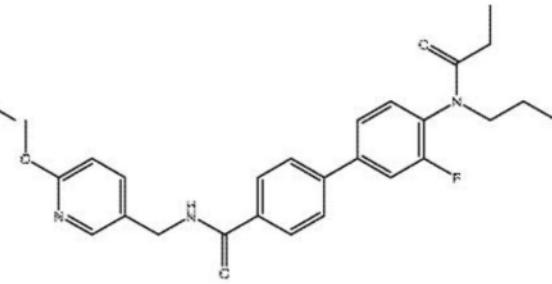
I-T 1594



I-T 1595

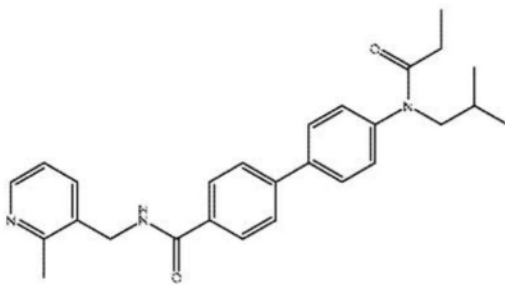


I-T 1596

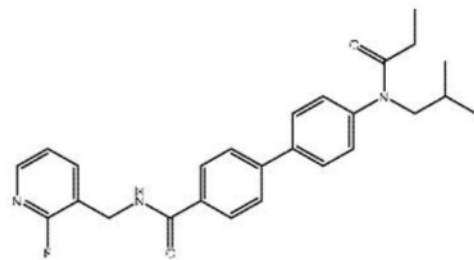


I-T 1597

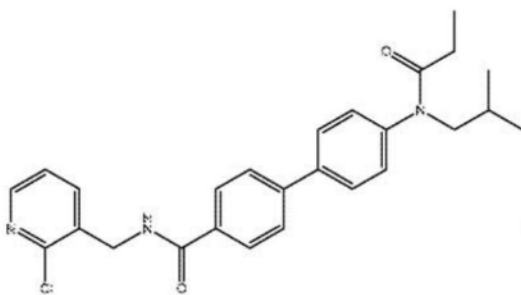
[0543]



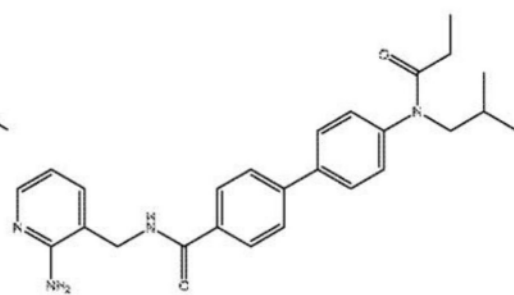
I-T 1598



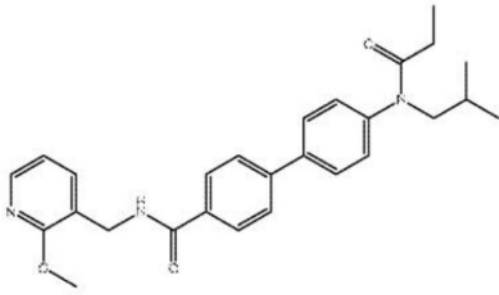
I-T 1599



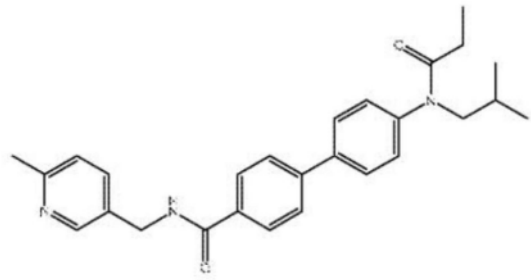
I-T 1600



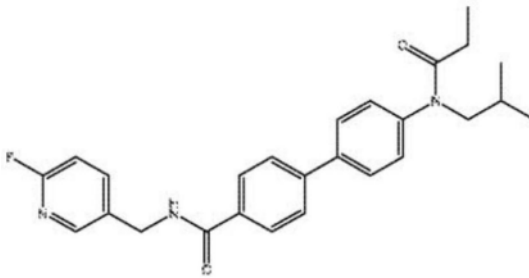
I-T 1601



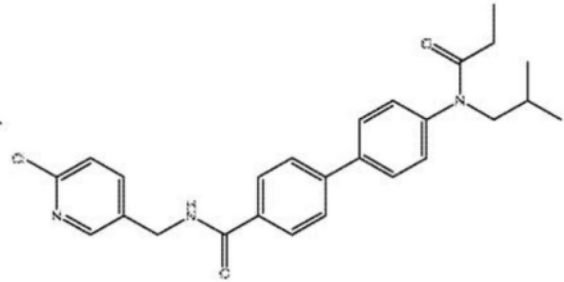
I-T 1602



I-T 1603

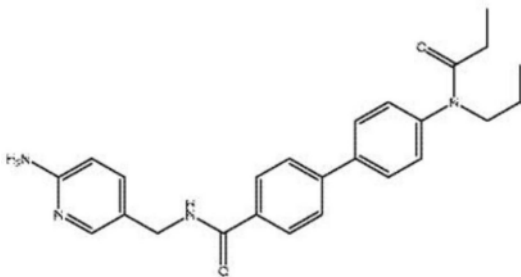


I-T 1604

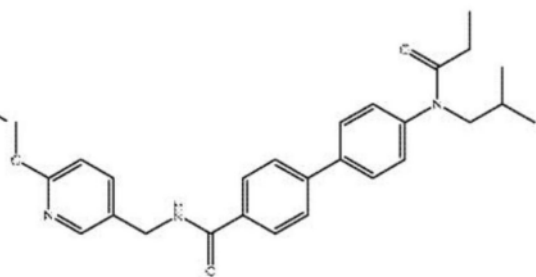


I-T 1605

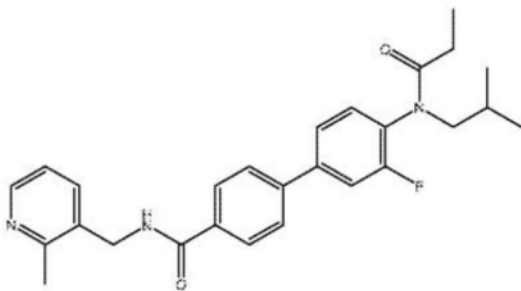
[0544]



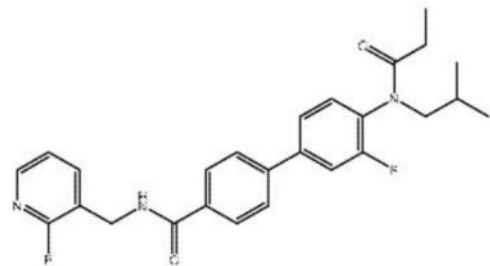
I-T 1606



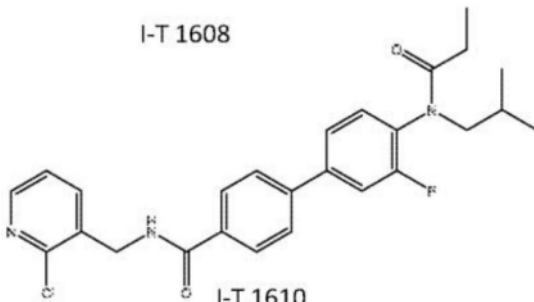
I-T 1607



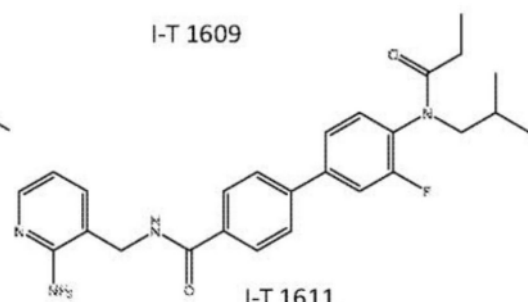
I-T 1608



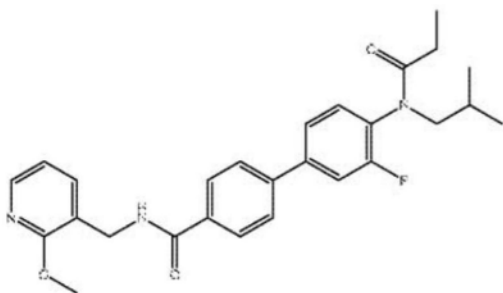
I-T 1609



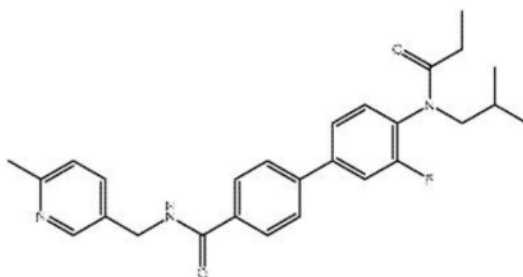
I-T 1610



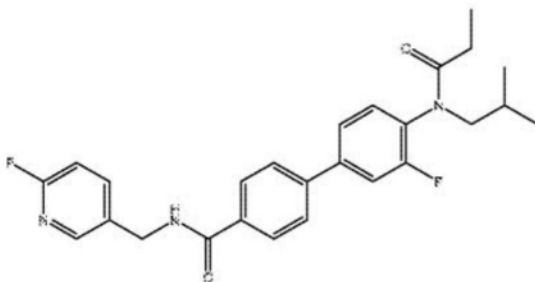
I-T 1611



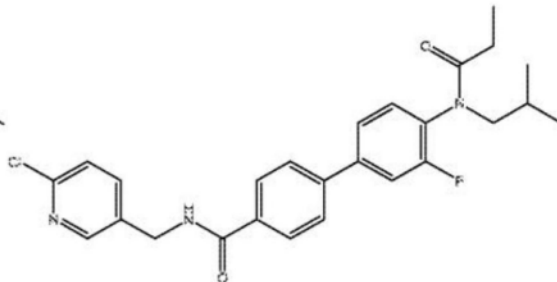
I-T 1612



I-T 1613

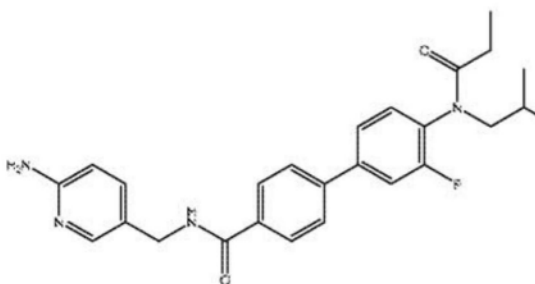


I-T 1614

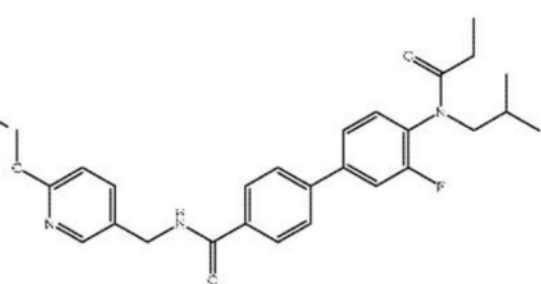


I-T 1615

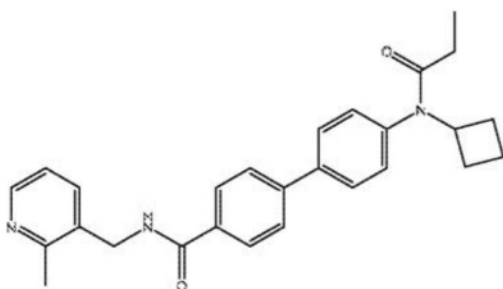
[0545]



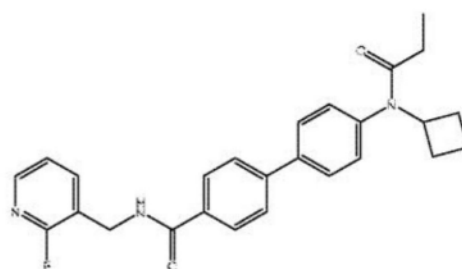
I-T 1616



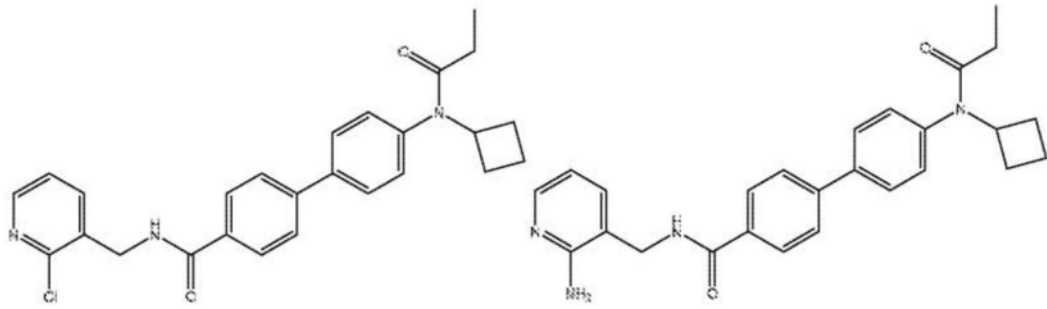
I-T 1617



I-T 1618

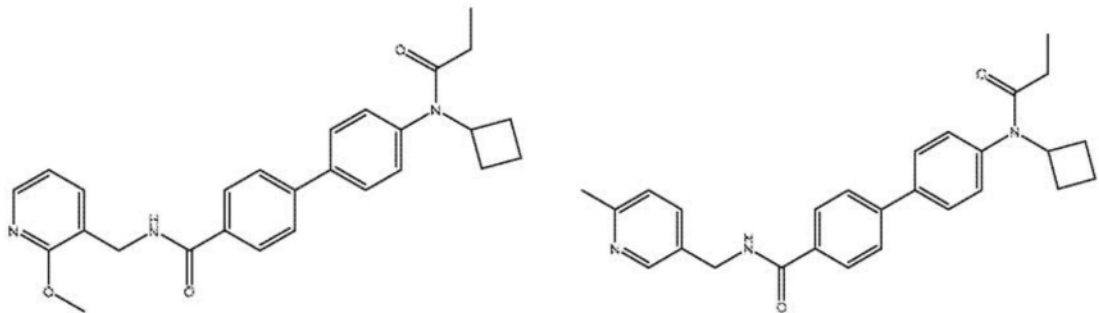


I-T 1619



I-T 1620

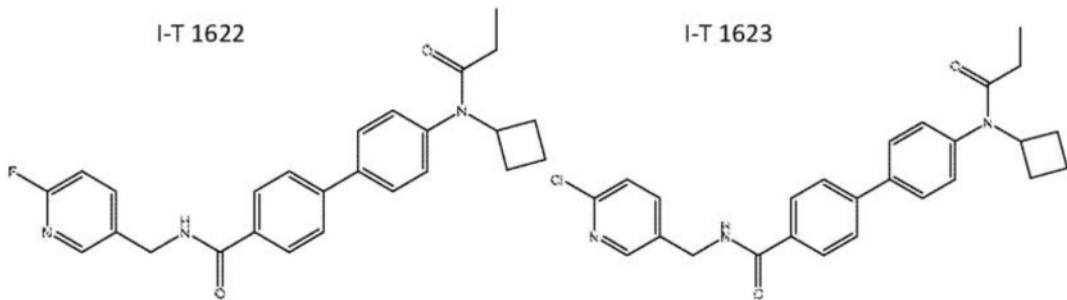
I-T 1621



[0546]

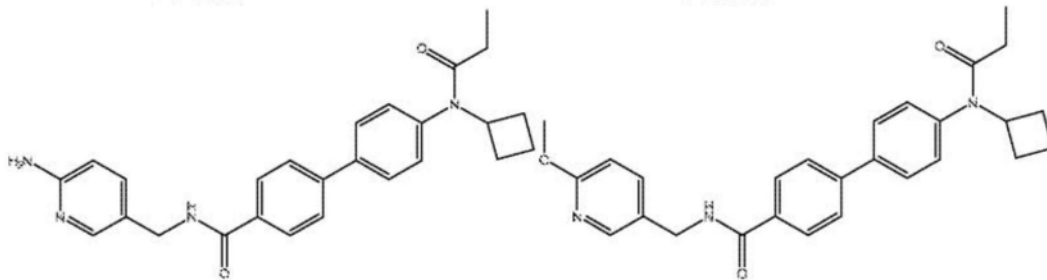
I-T 1622

I-T 1623



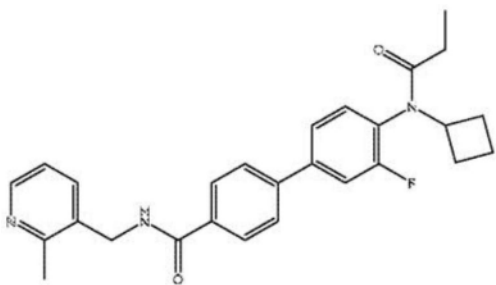
I-T 1624

I-T 1625

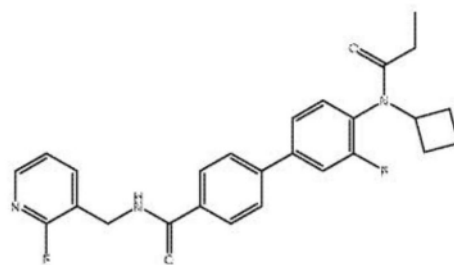


I-T 1626

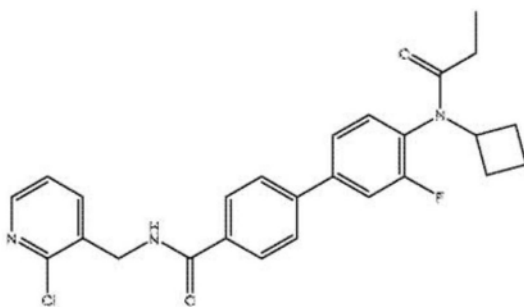
I-T 1627



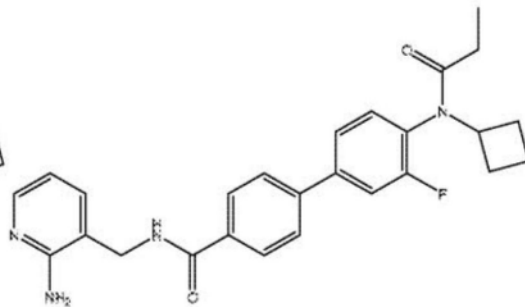
I-T 1628



I-T 1629

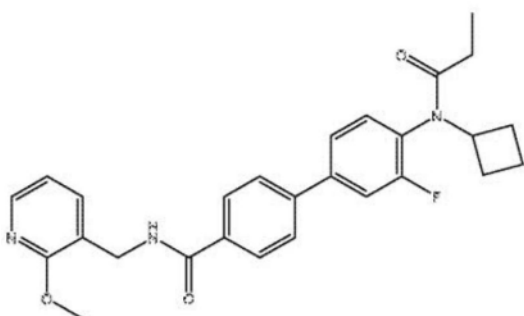


I-T 1630

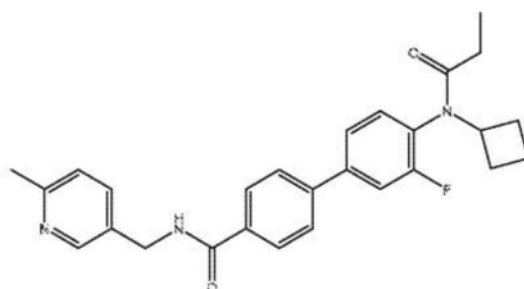


I-T 1631

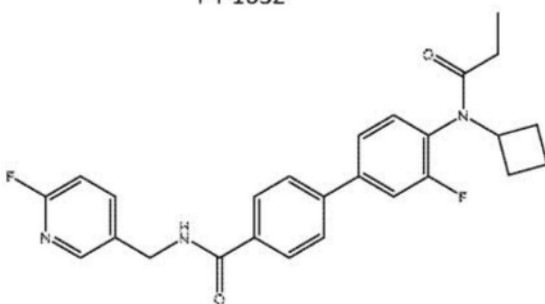
[0547]



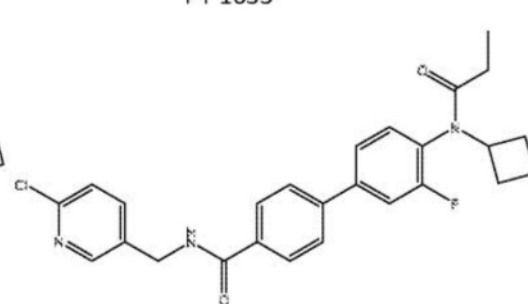
I-T 1632



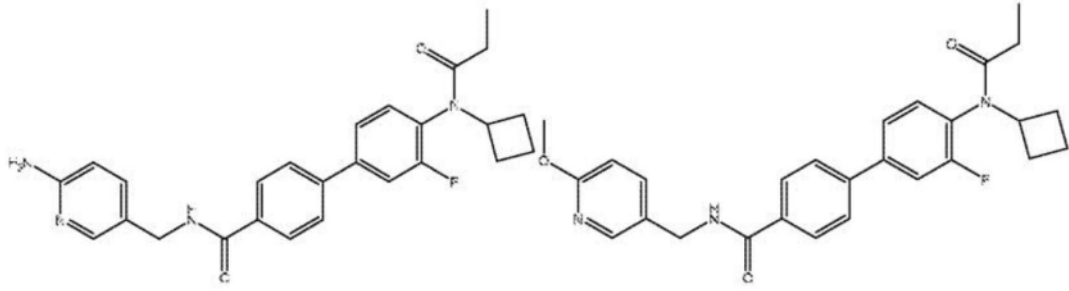
I-T 1633



I-T 1634

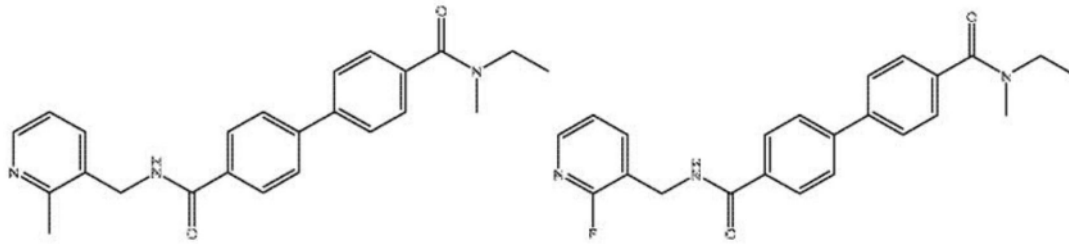


I-T 1635



I-T 1636

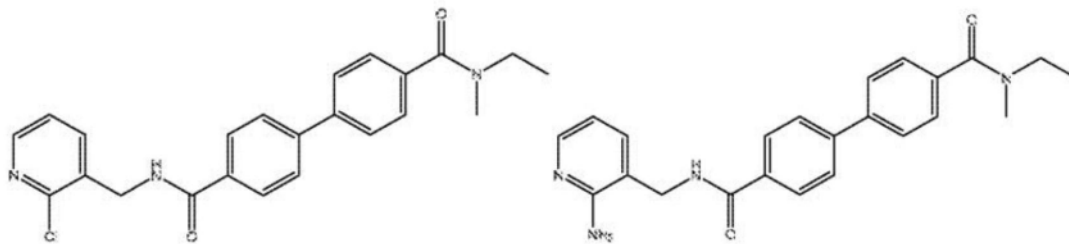
I-T 1637



[0548]

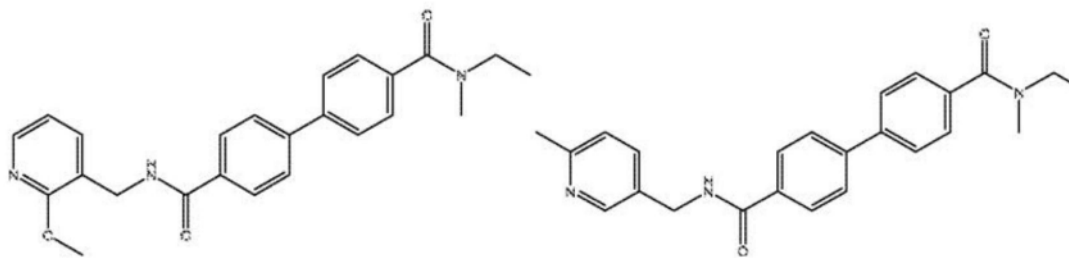
I-T 1638

I-T 1639



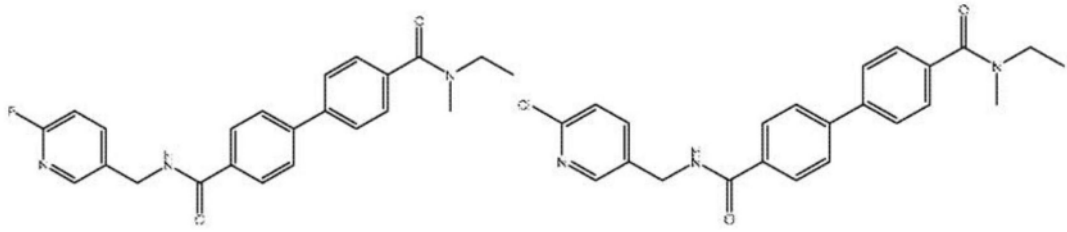
I-T 1640

I-T 1641



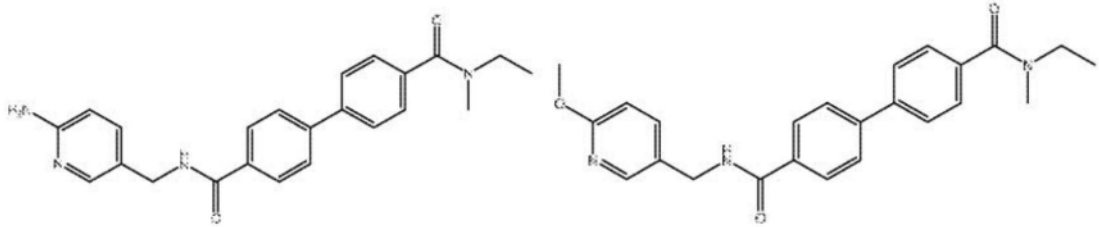
I-T 1642

I-T 1643



I-T 1644

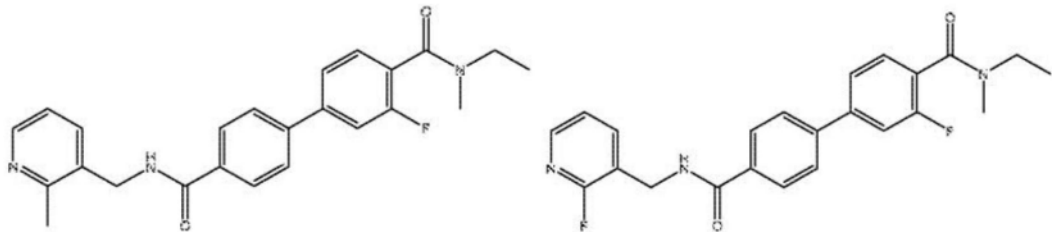
I-T 1645



I-T 1646

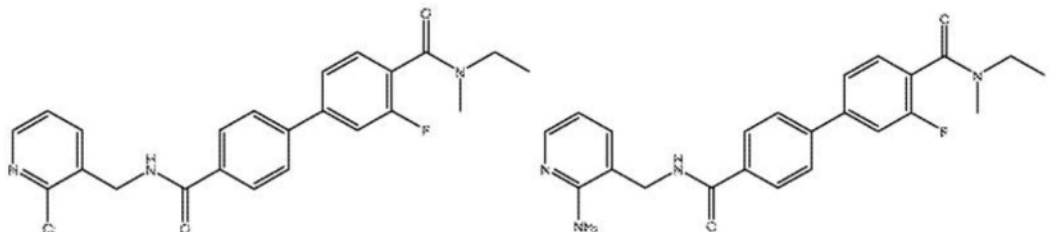
I-T 1647

[0549]



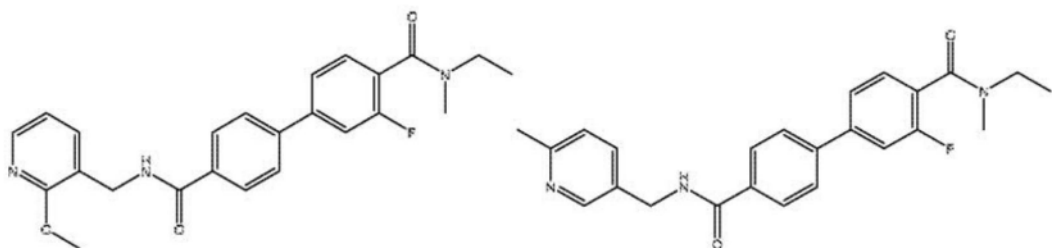
I-T 1648

I-T 1649



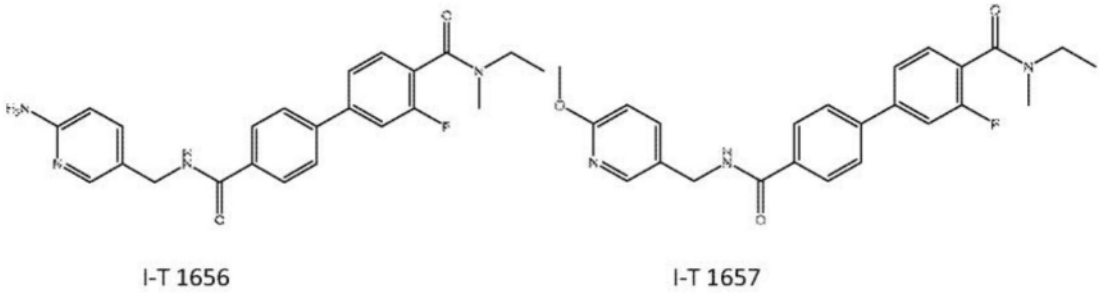
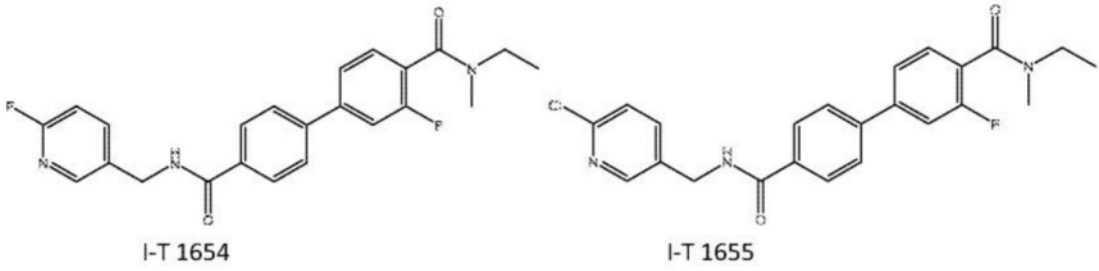
I-T 1650

I-T 1651

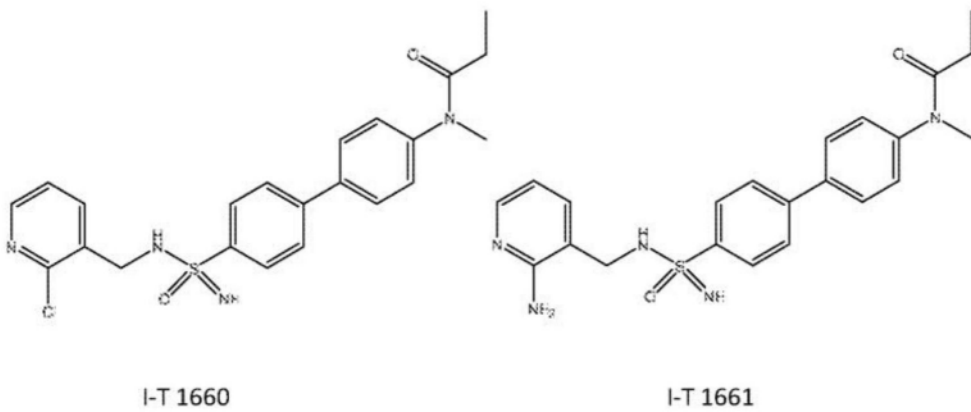
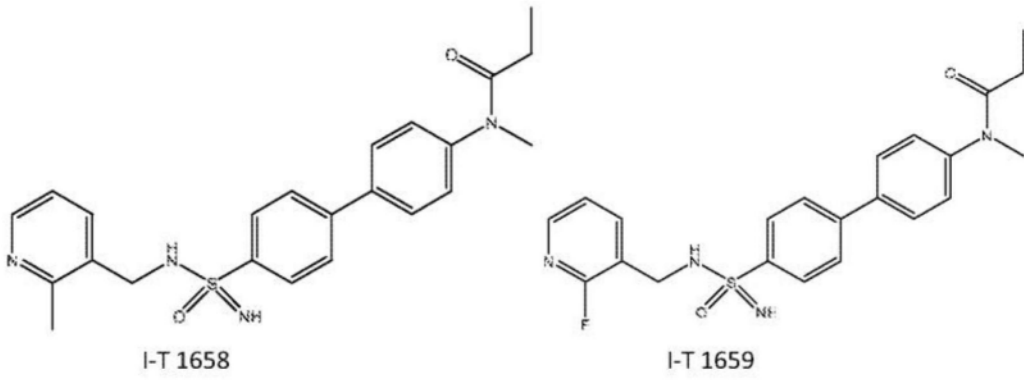


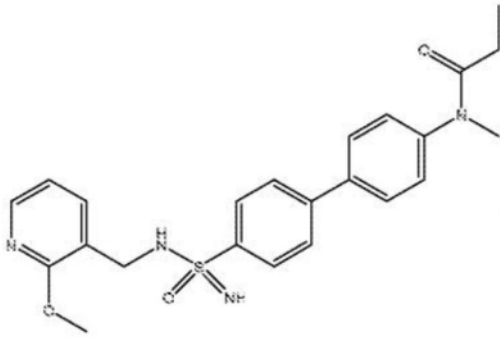
I-T 1652

I-T 1653

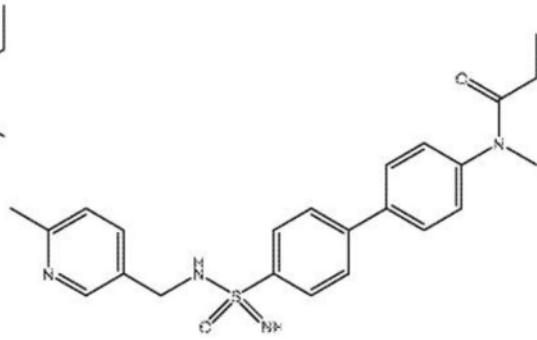


[0550]

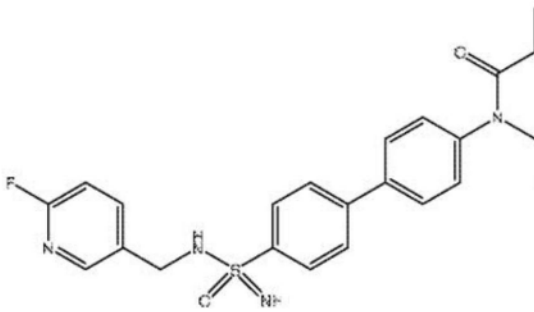




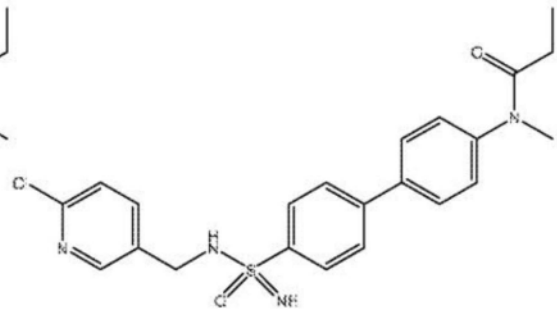
I-T 1662



I-T 1663

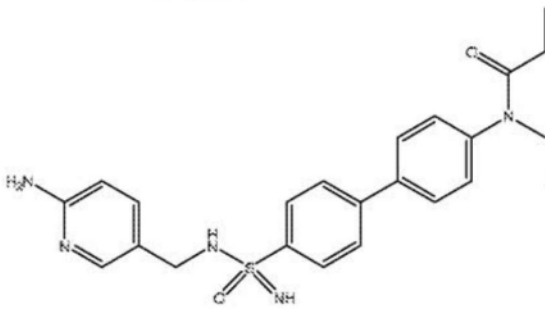


I-T 1664

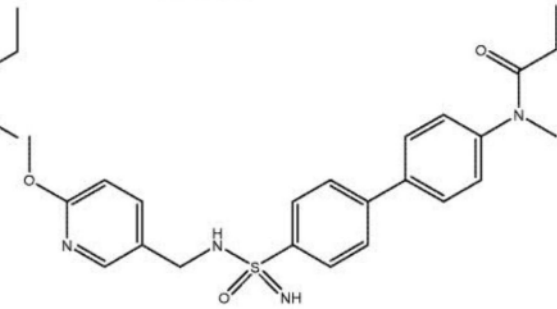


I-T 1665

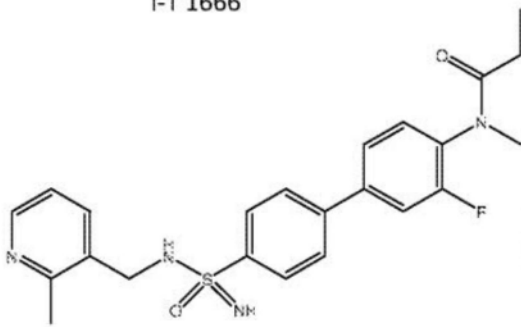
[0551]



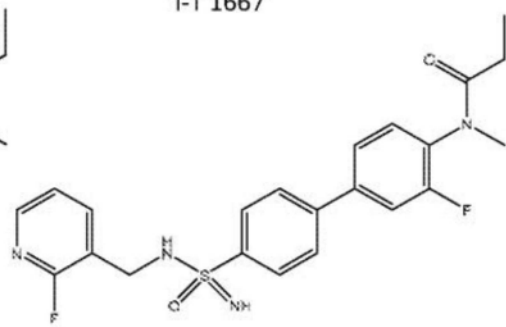
I-T 1666



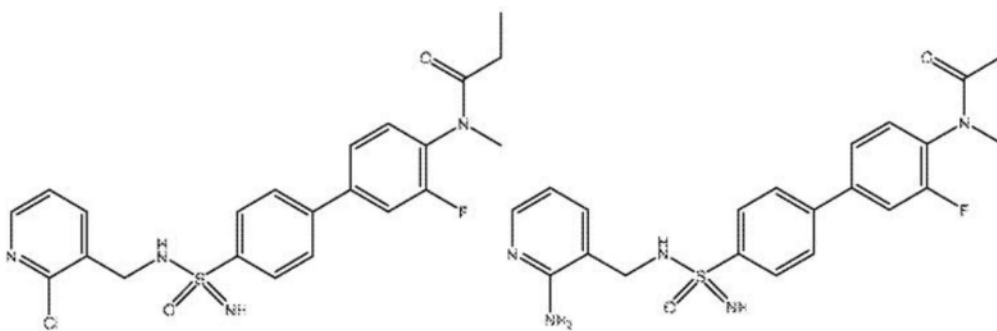
I-T 1667



I-T 1668

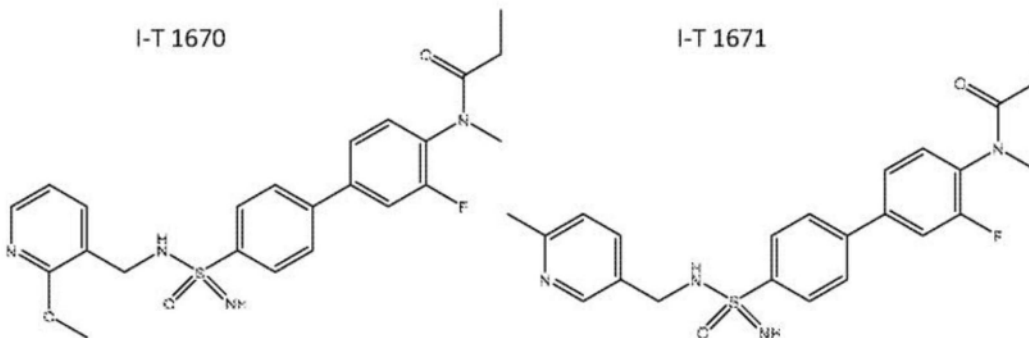


I-T 1669



I-T 1670

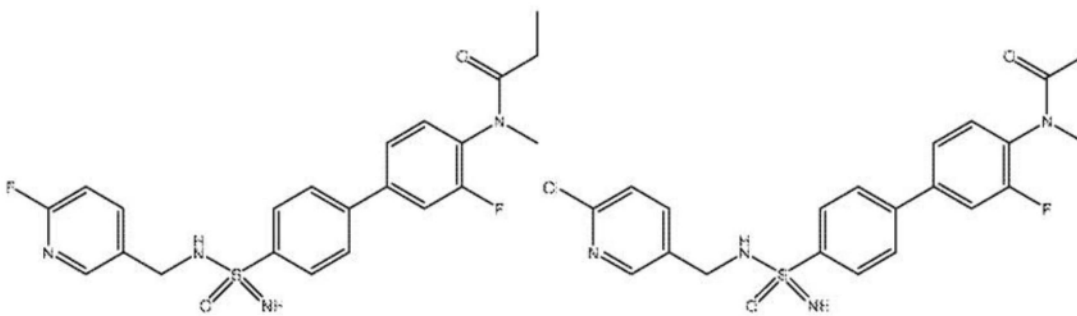
I-T 1671



I-T 1672

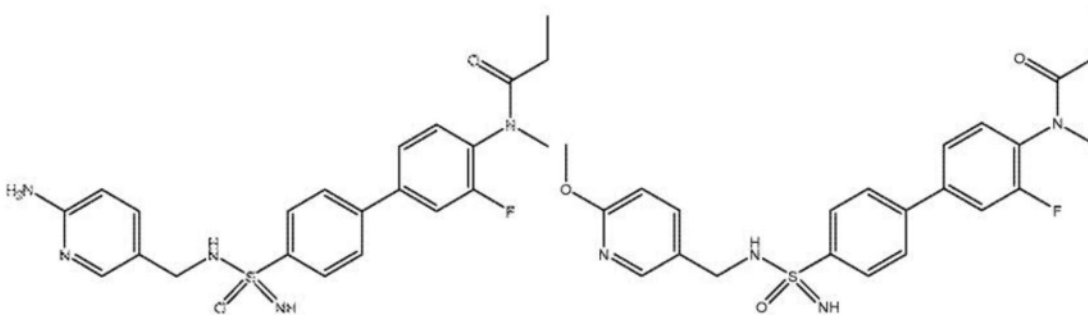
I-T 1673

[0552]



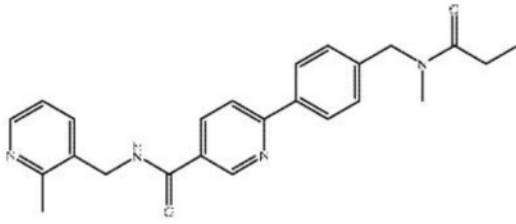
I-T 1674

I-T 1675

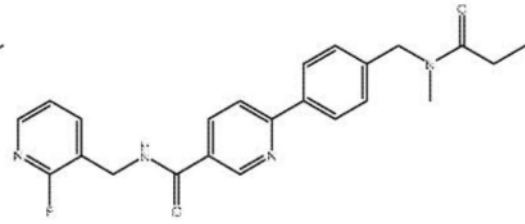


I-T 1676

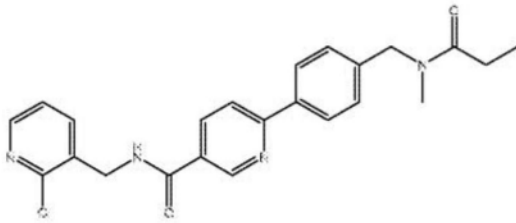
I-T 1677



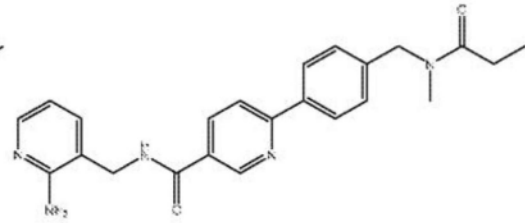
I-T 1678



I-T 1679

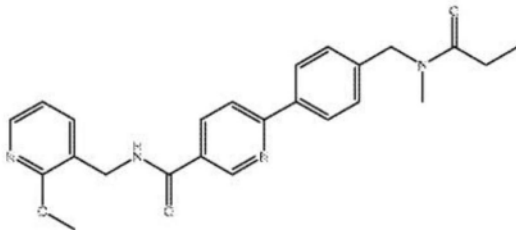


I-T 1680

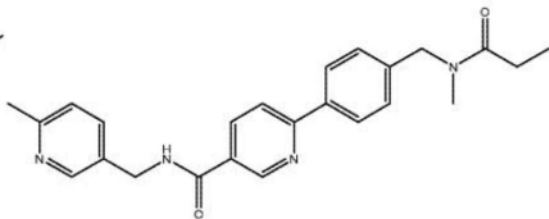


I-T 1681

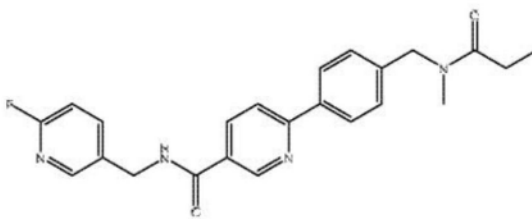
[0553]



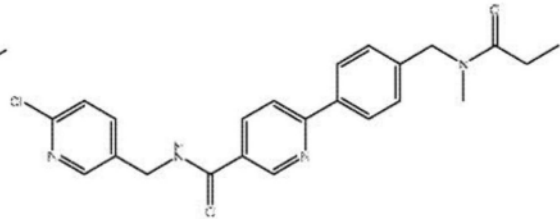
I-T 1682



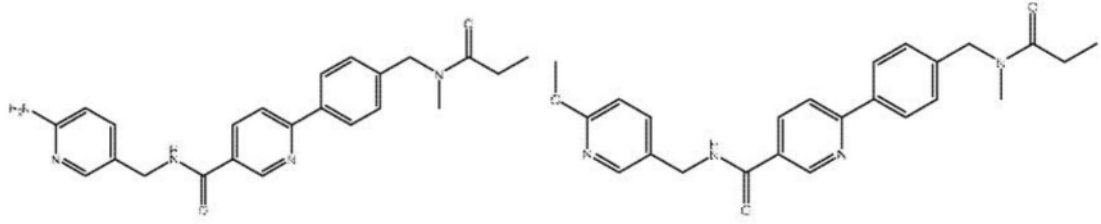
I-T 1683



I-T 1684

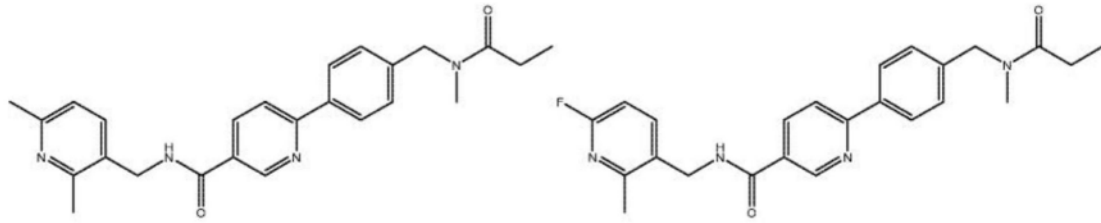


I-T 1685



I-T 1686

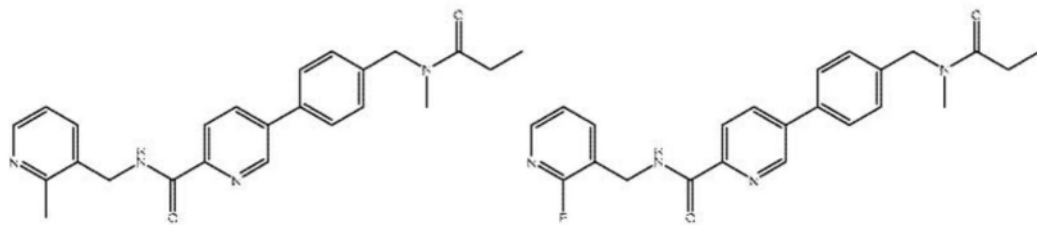
I-T 1687



I-T 1688

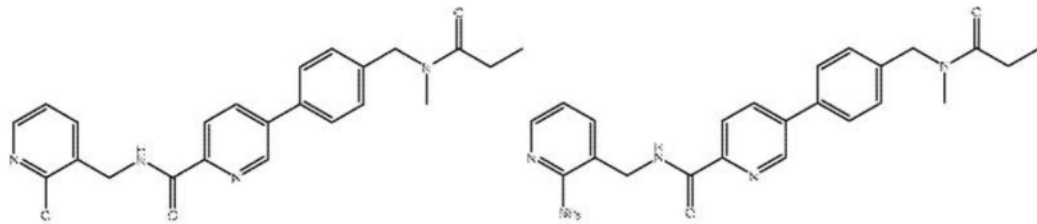
I-T 1689

[0554]



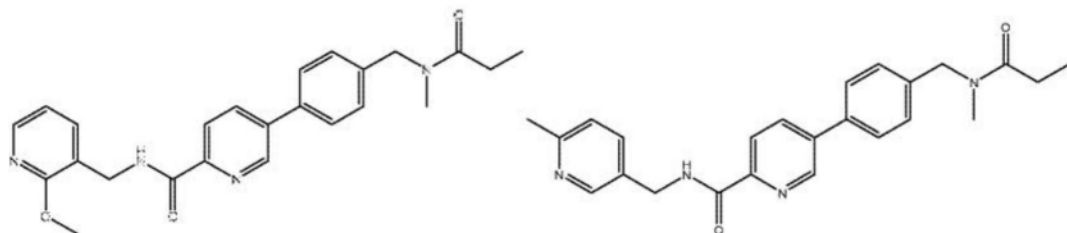
I-T 1690

I-T 1691



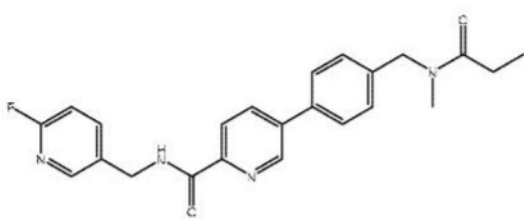
I-T 1692

I-T 1693

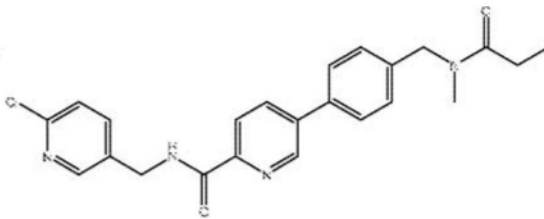


I-T 1694

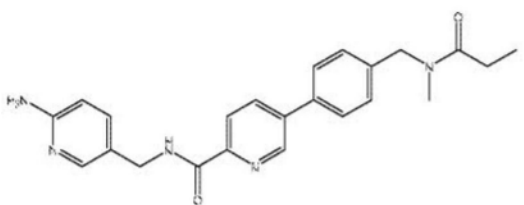
I-T 1695



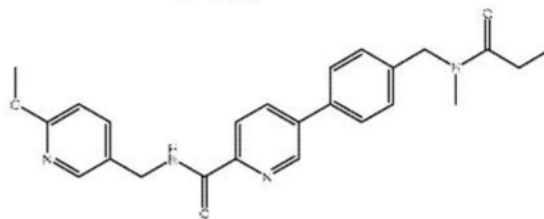
I-T 1696



I-T 1697

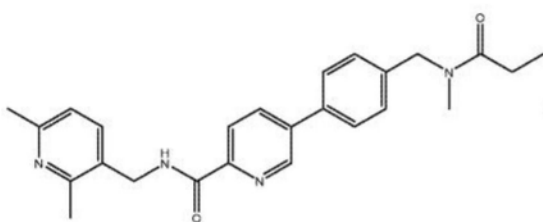


I-T 1698

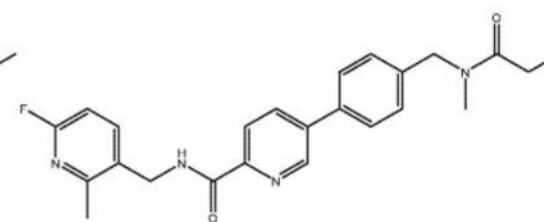


I-T 1699

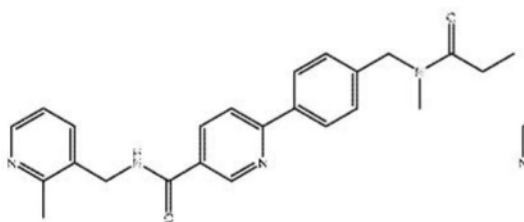
[0555]



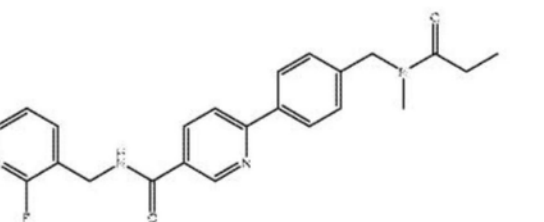
I-T 1700



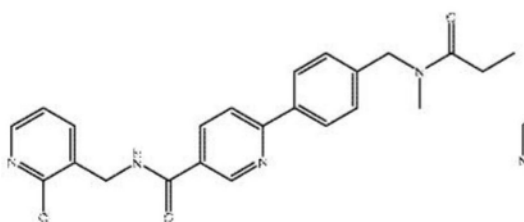
I-T 1701



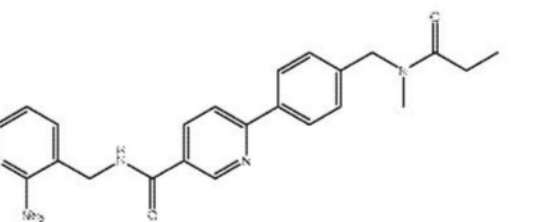
I-T 1702



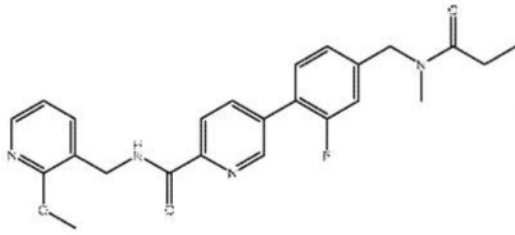
I-T 1703



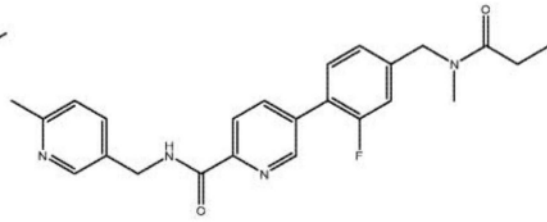
I-T 1704



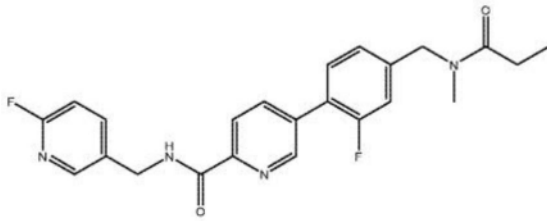
I-T 1705



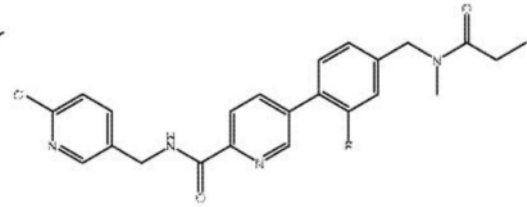
I-T 1718



I-T 1719

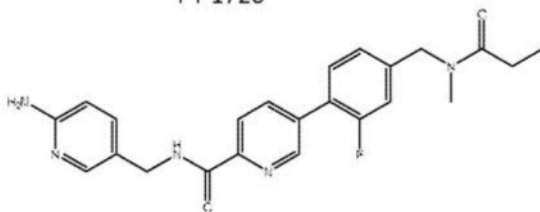


I-T 1720

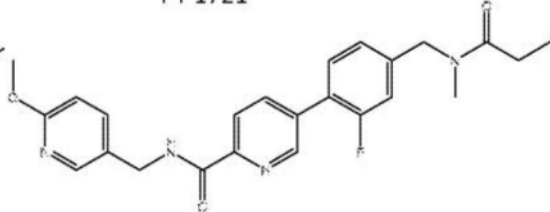


I-T 1721

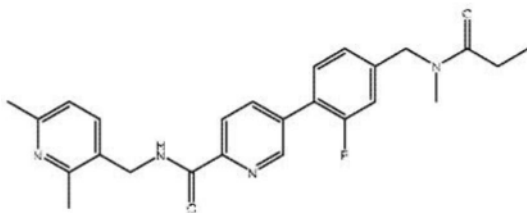
[0557]



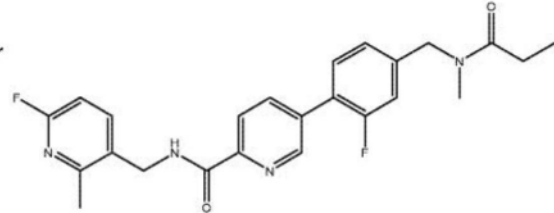
I-T 1722



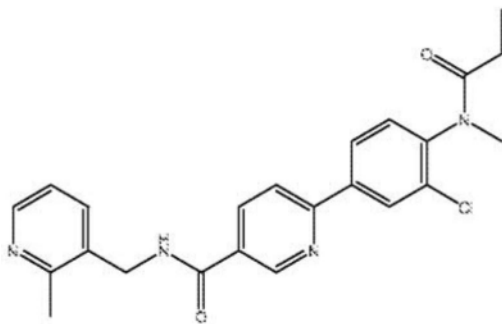
I-T 1723



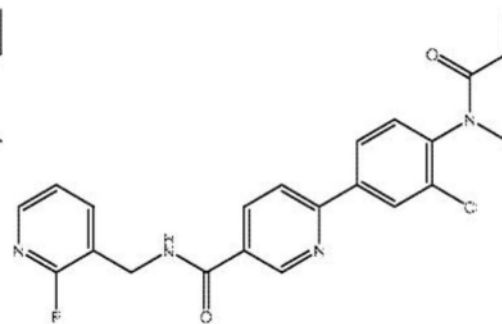
I-T 1724



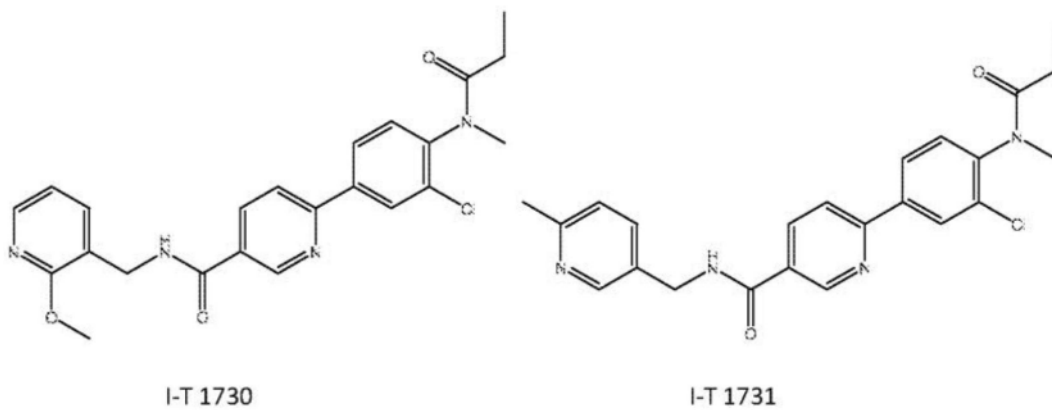
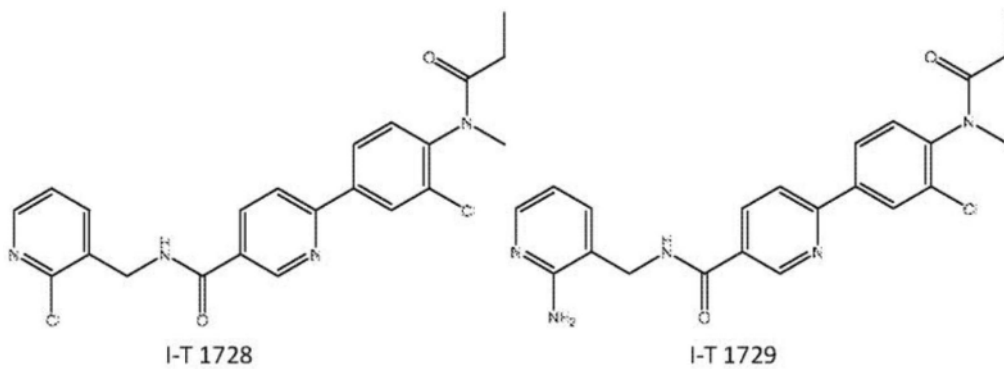
I-T 1725



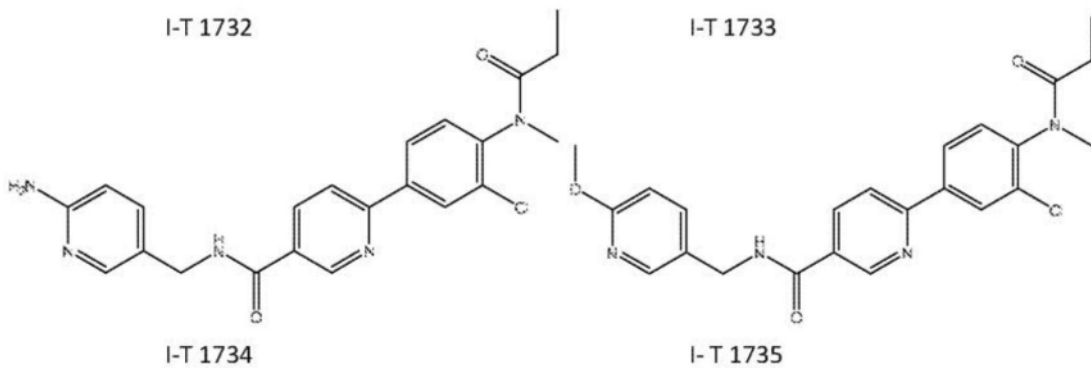
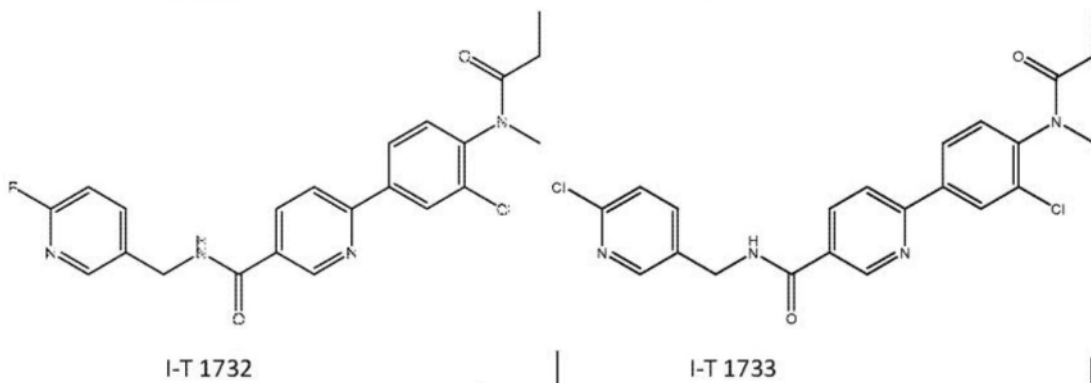
I-T 1726

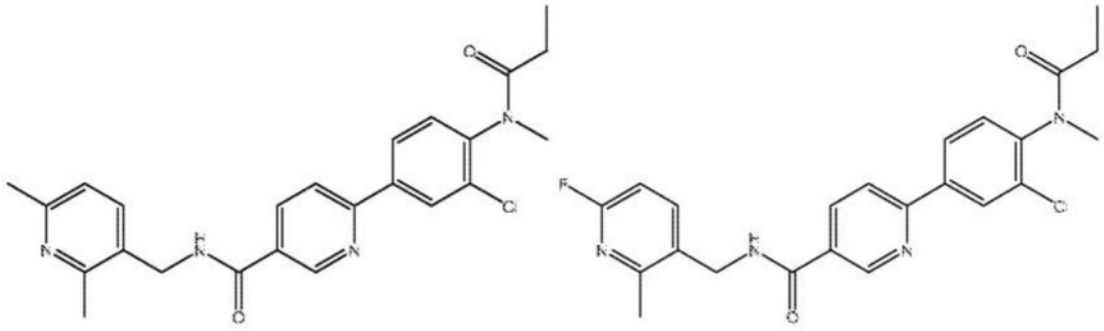


I-T 1727



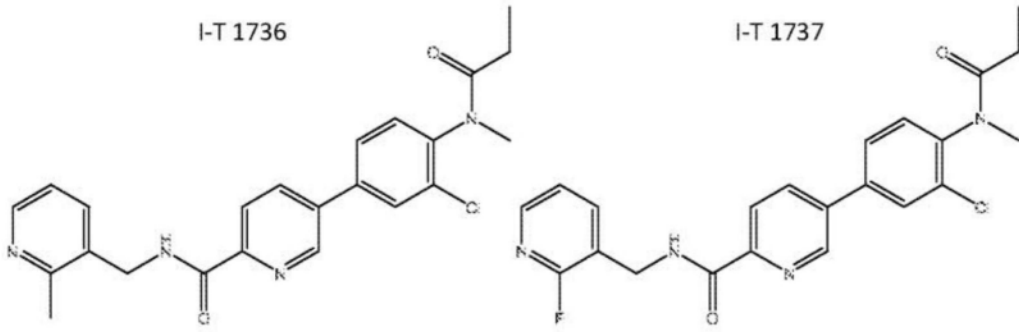
[0558]





I-T 1736

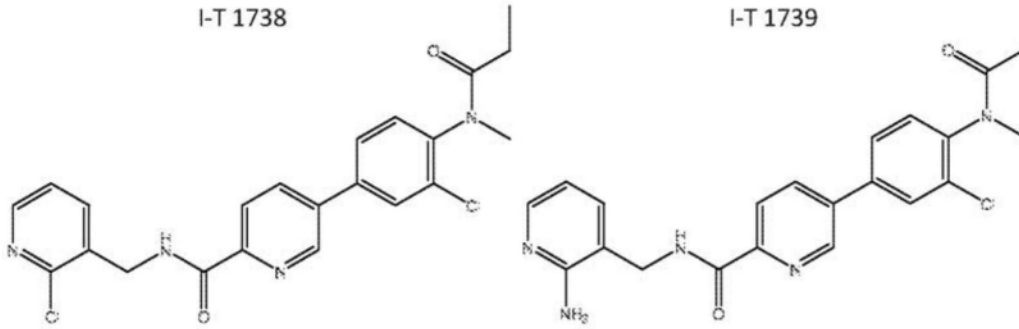
I-T 1737



I-T 1738

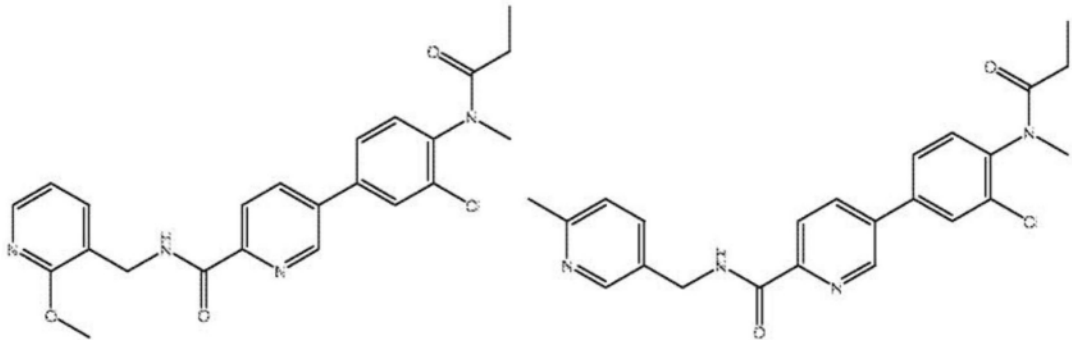
I-T 1739

[0559]



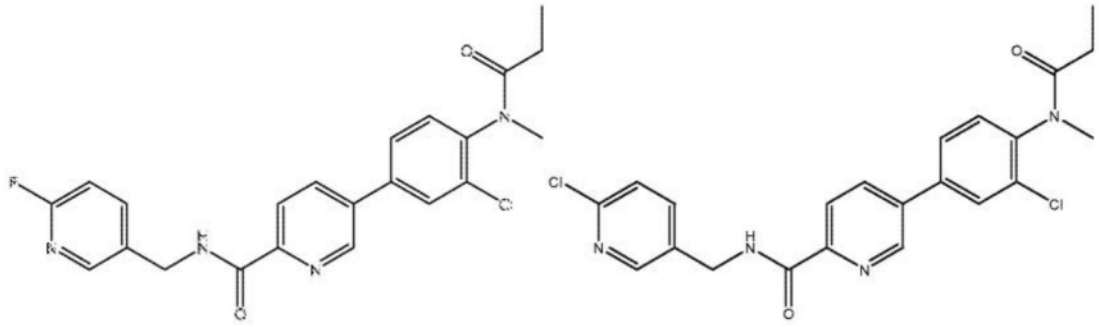
I-T 1740

I-T 1741



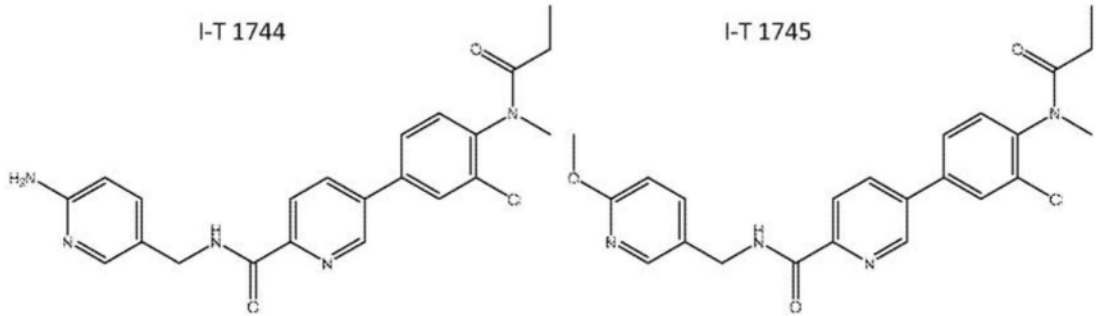
I-T 1742

I-T 1743



I-T 1744

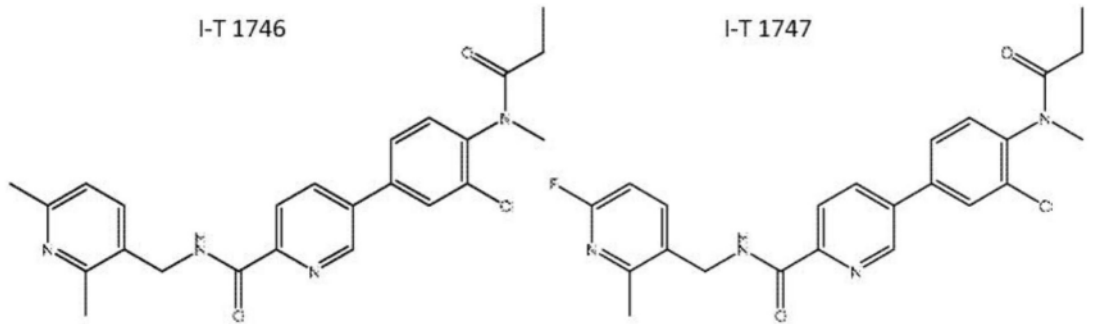
I-T 1745



I-T 1746

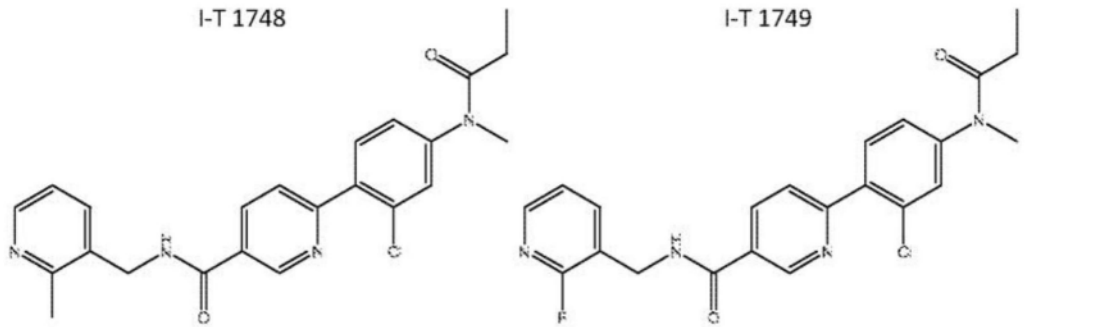
I-T 1747

[0560]



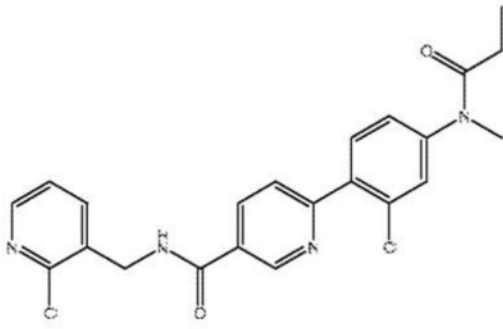
I-T 1748

I-T 1749

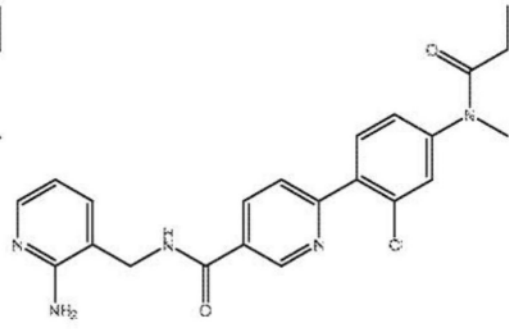


I-T 1750

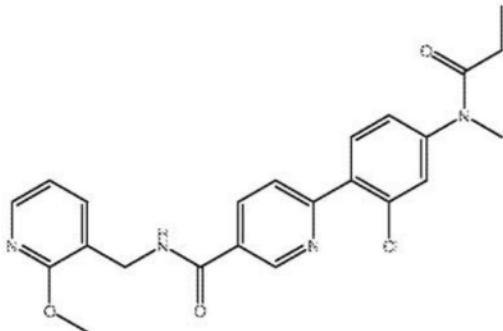
I-T 1751



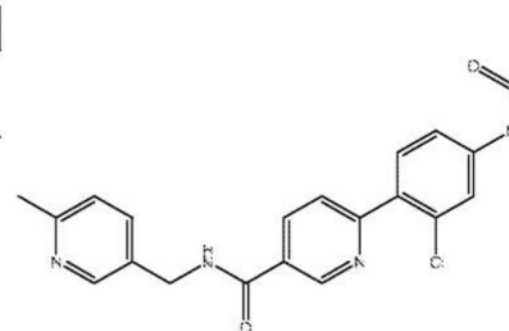
I-T 1752



I-T 1753

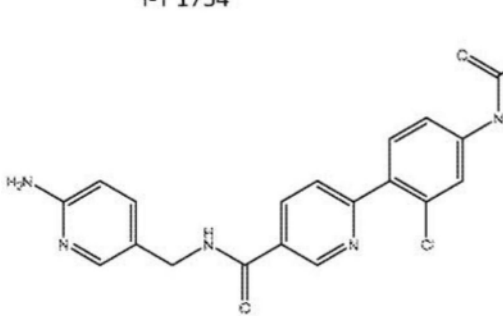


I-T 1754

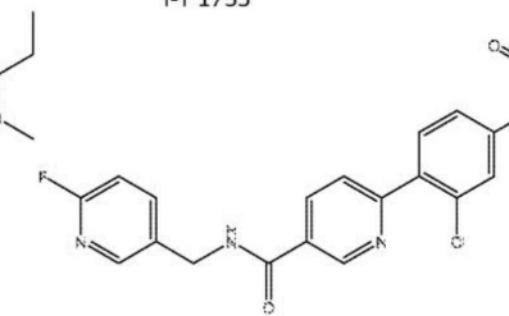


I-T 1755

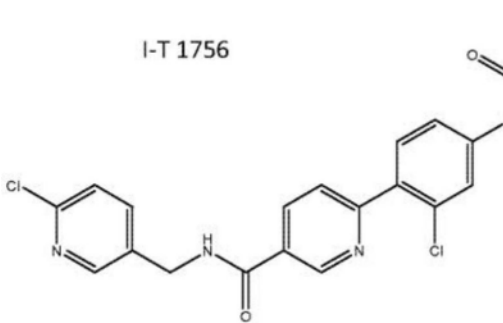
[0561]



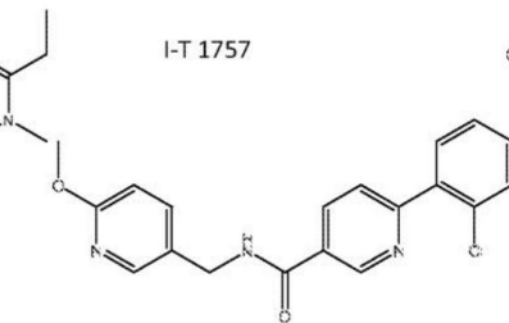
I-T 1756



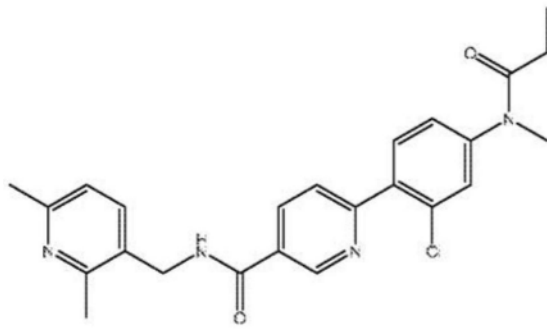
I-T 1757



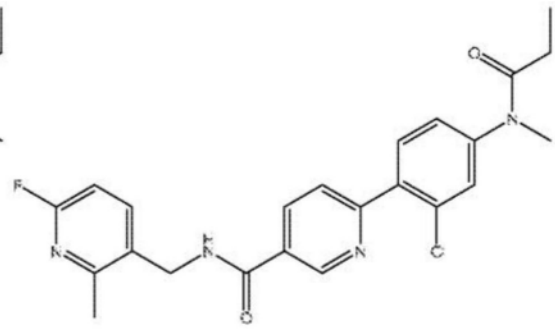
I-T 1758



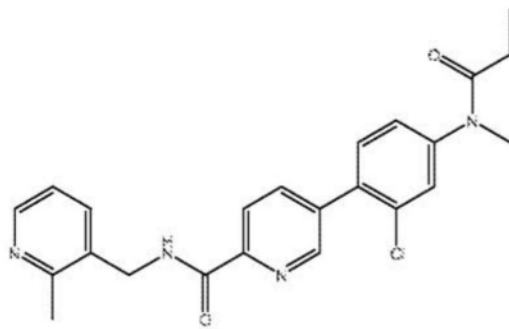
I-T 1759



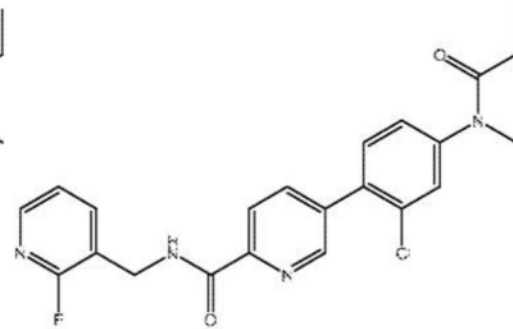
I-T 1760



I-T 1761

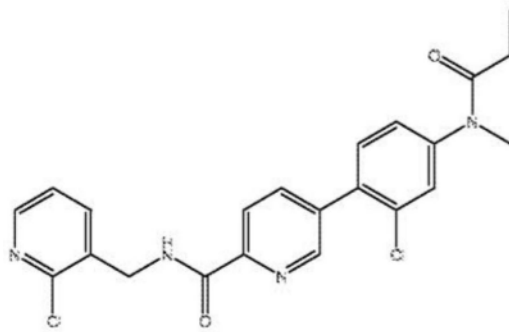


I-T 1762

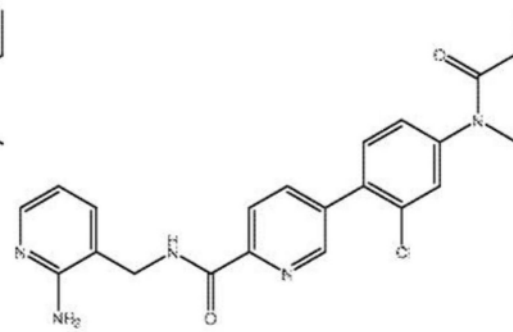


I-T 1763

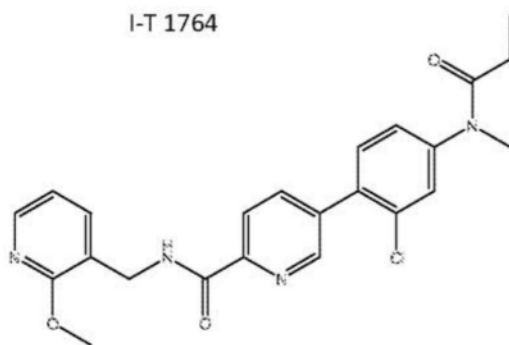
[0562]



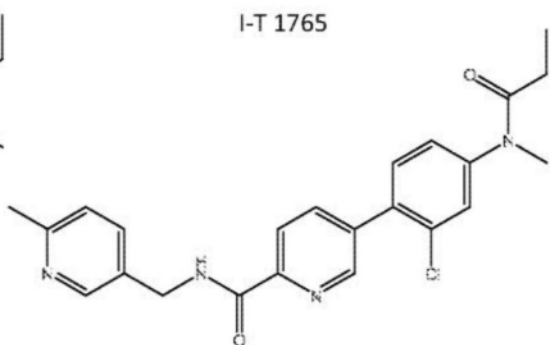
I-T 1764



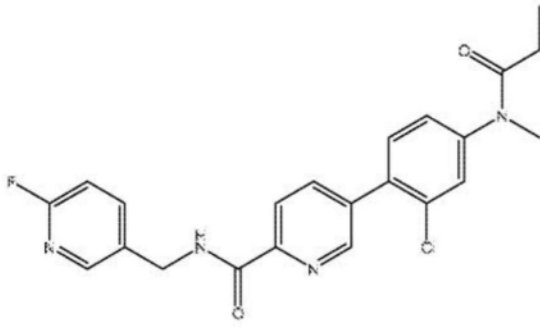
I-T 1765



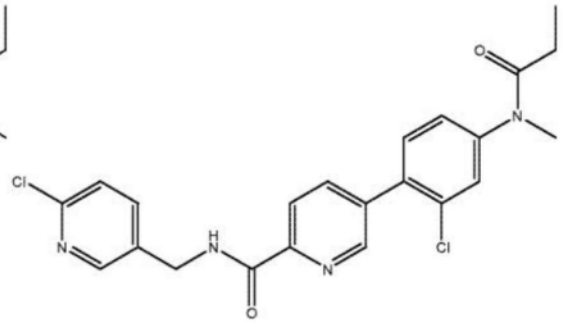
I-T 1766



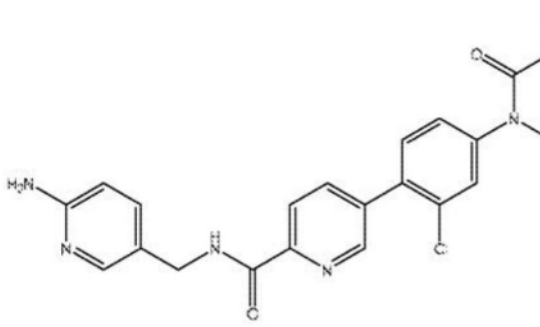
I-T 1767



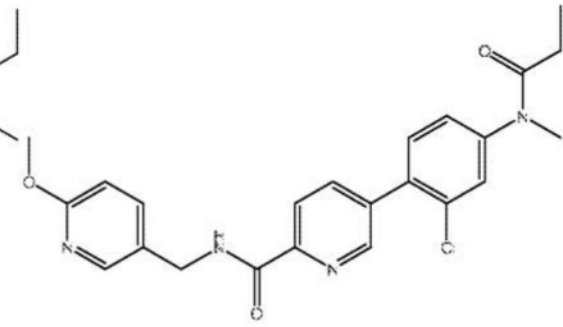
I-T 1768



I-T 1769

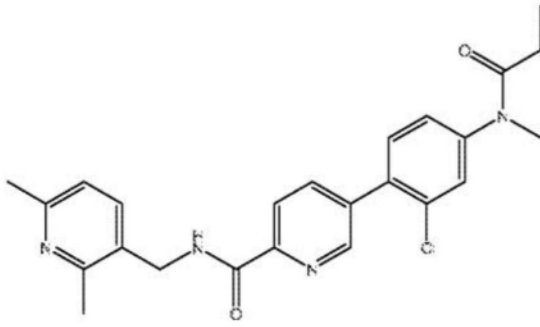


I-T 1770

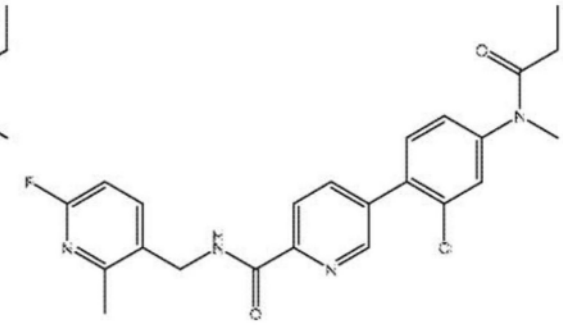


I-T 1771

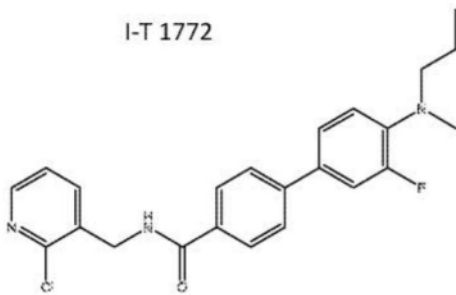
[0563]



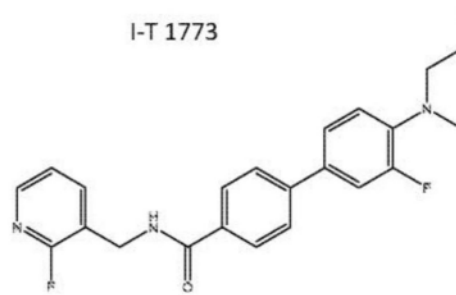
I-T 1772



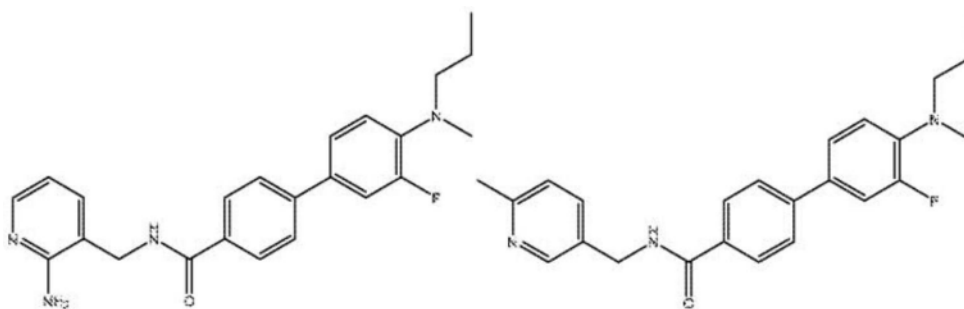
I-T 1773



I-T 1774



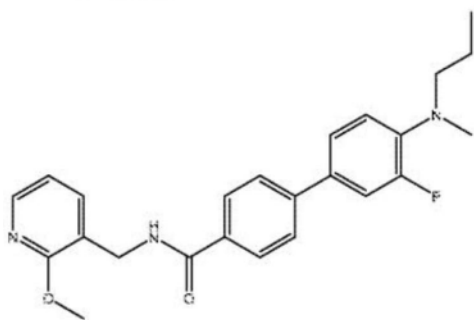
I-T 1775



I-T 1776

I-T 1777

[0564]



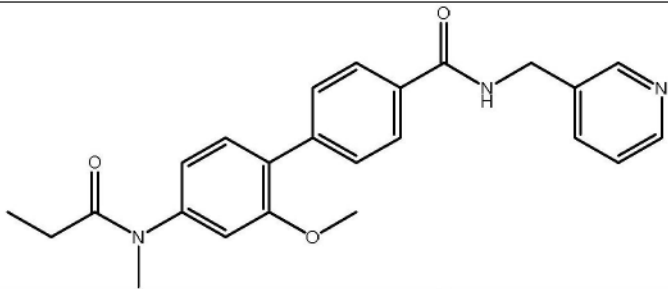
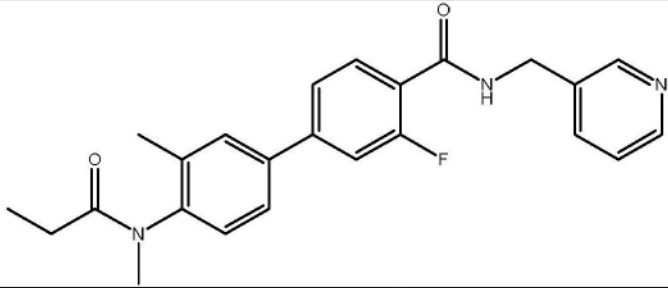
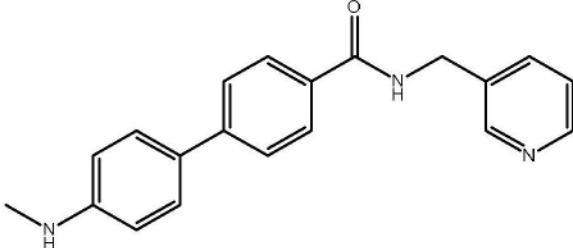
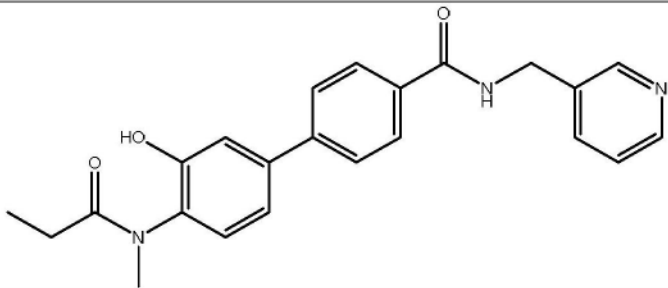
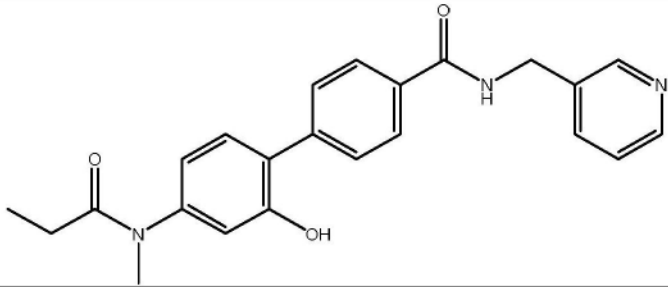
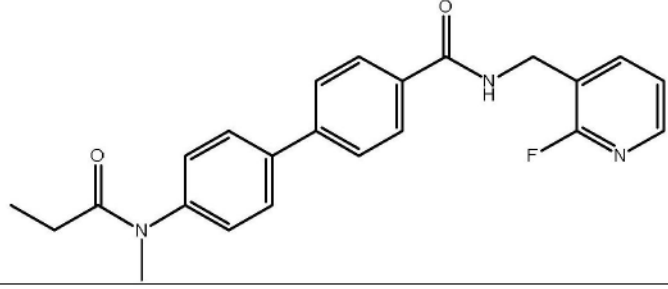
I-T 1778

[0565] 表A.

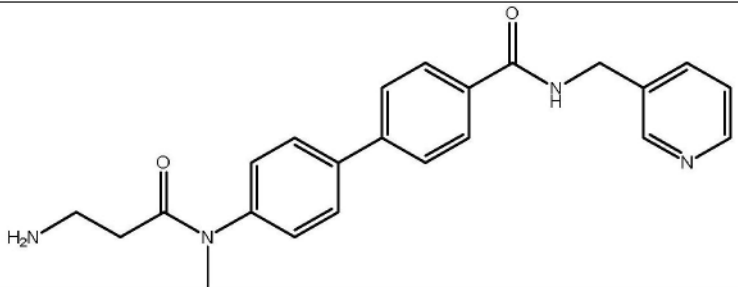
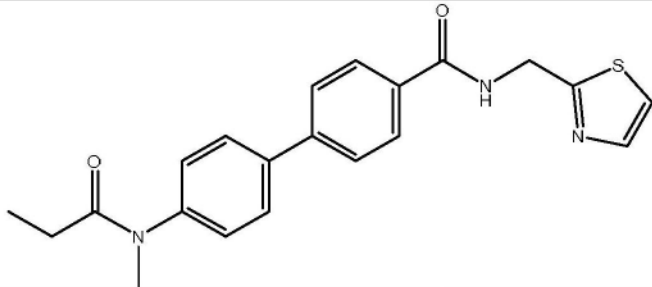
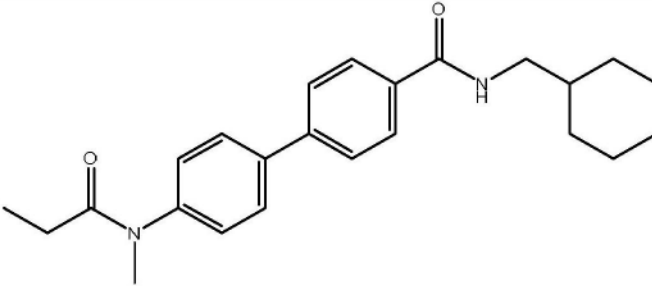
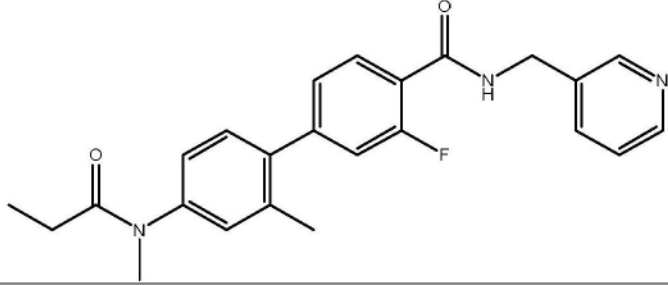
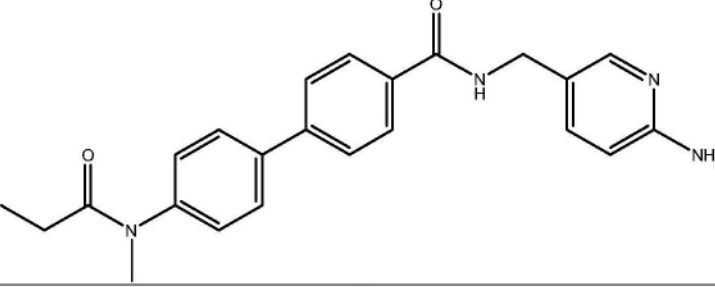
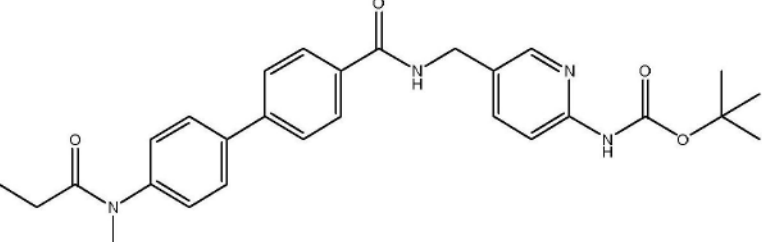
化合物结构	化合物名称
	I-252
	I-253
	I-256

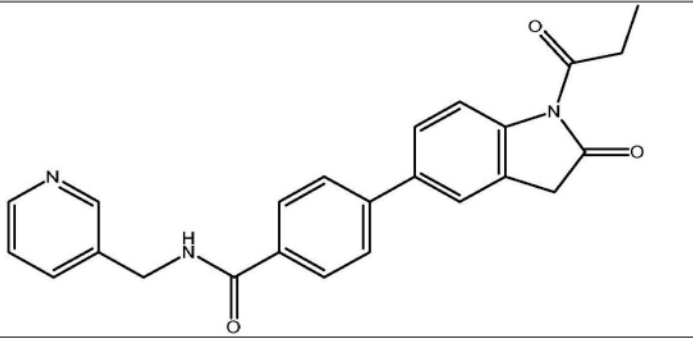
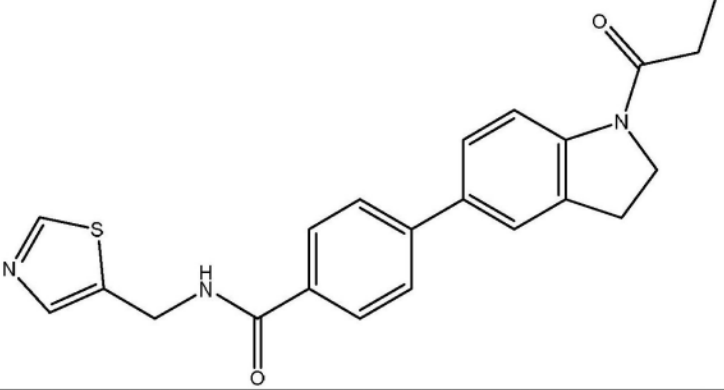
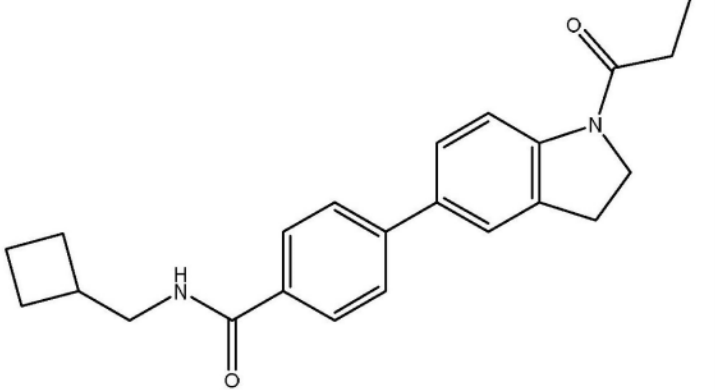
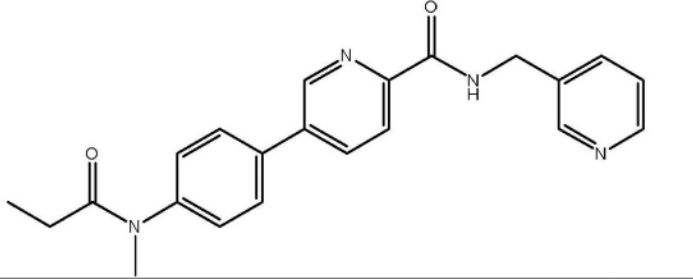
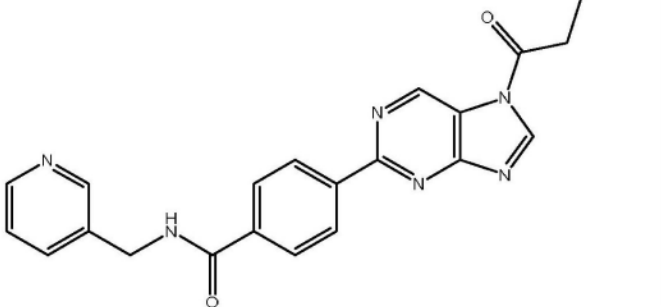
[0566]

[0567]

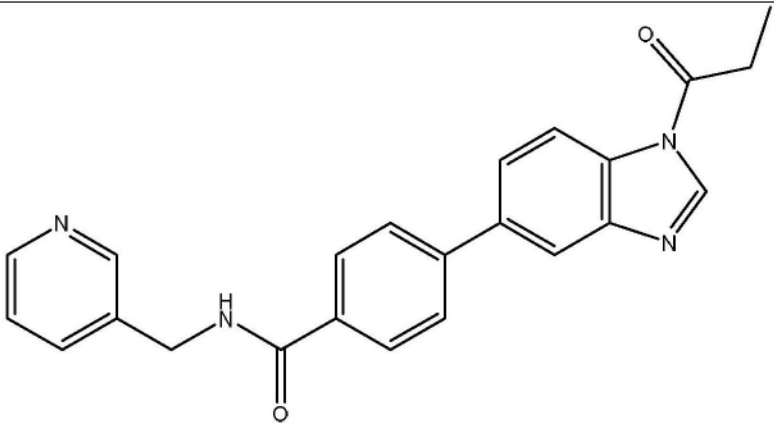
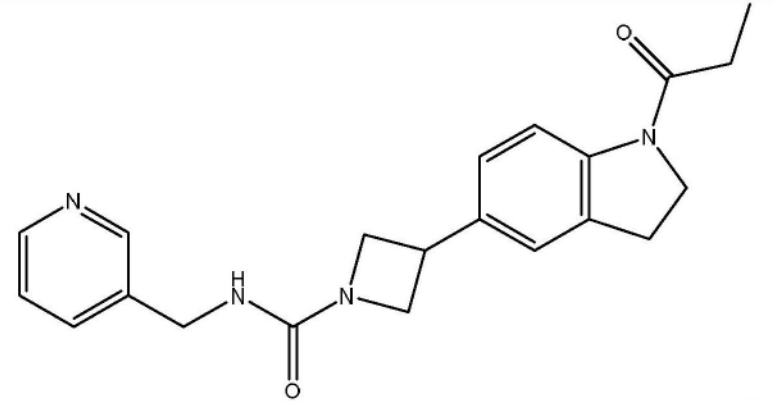
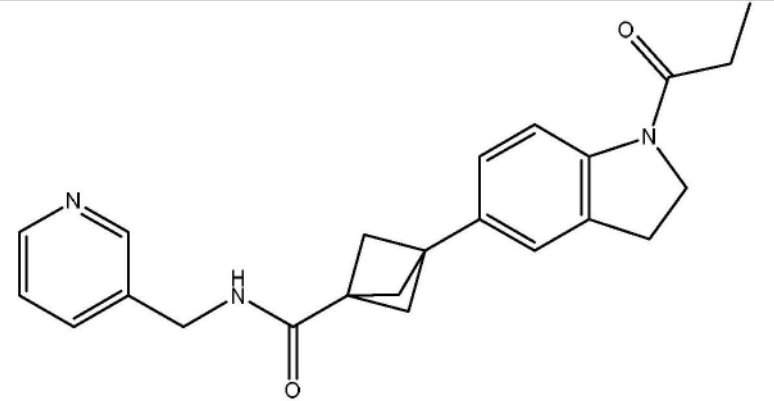
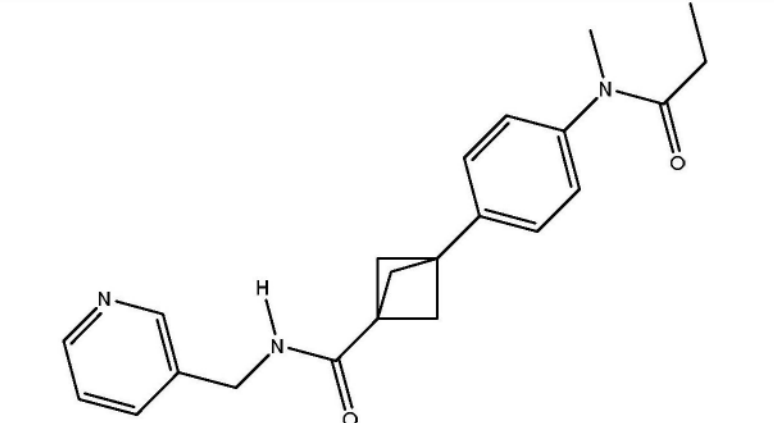
	I-257
	I-258
	I-259
	I-260
	I-263
	I-264

[0568]

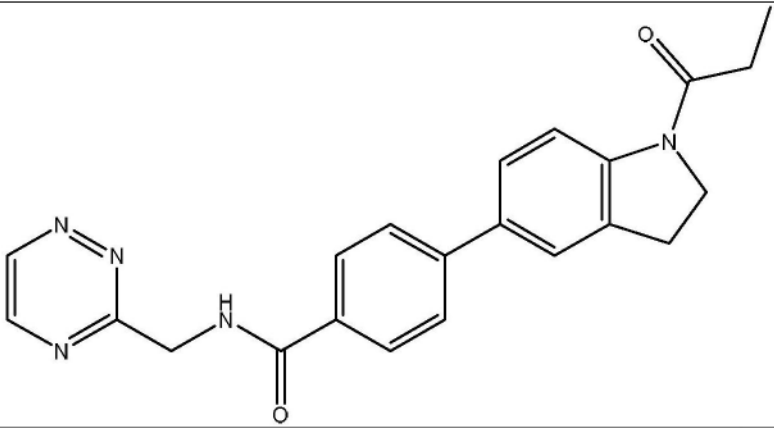
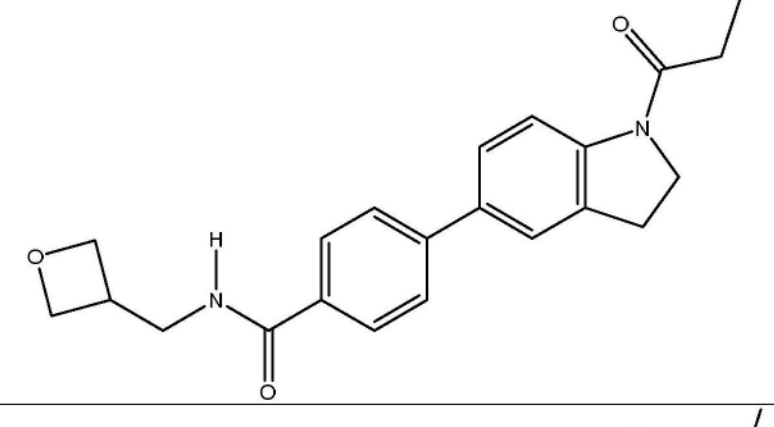
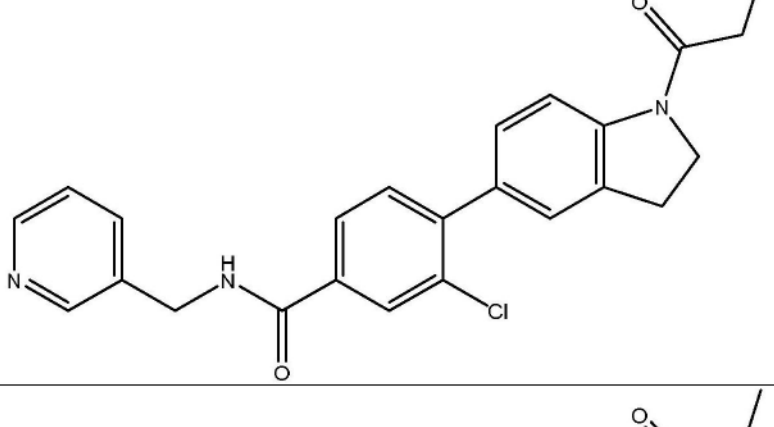
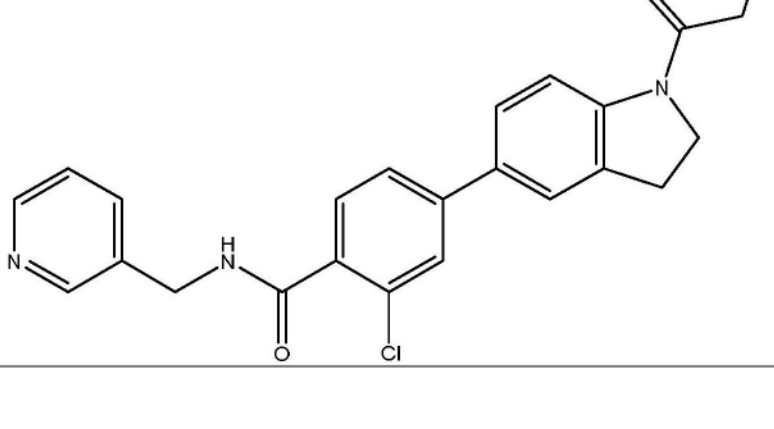
	I-266
	I-267
	I-268
	I-271
	I-272
	I-278

		I-T52
		I-T197
[0569]		I-T202
		I-T214
		I-T216

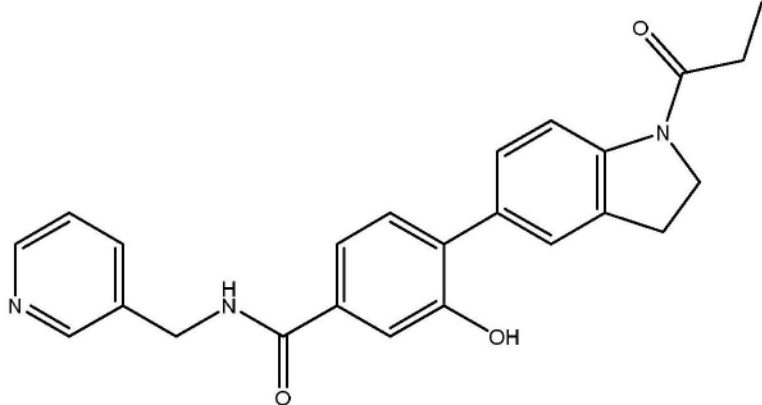
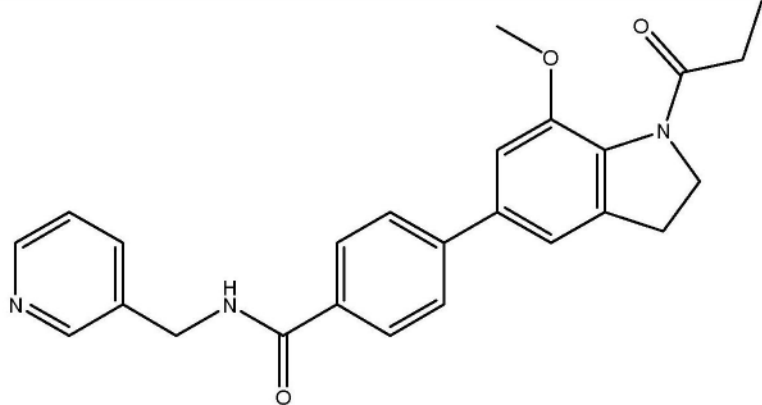
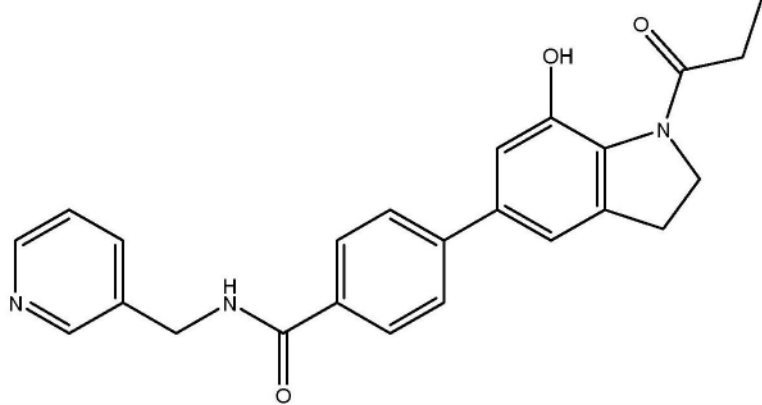
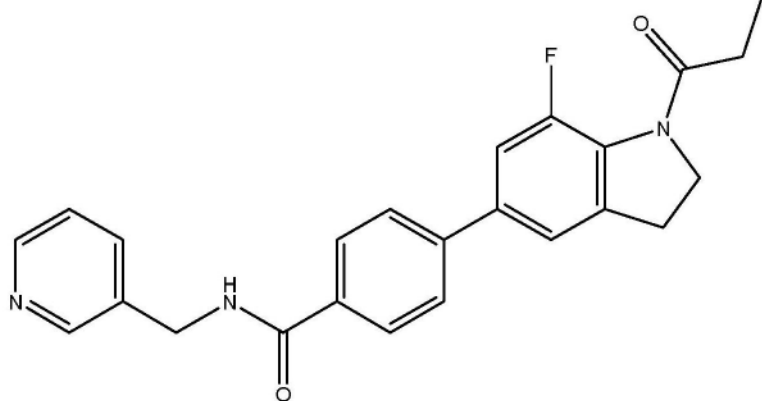
[0570]

	I-T218
	I-T221
	I-T222
	I-T234

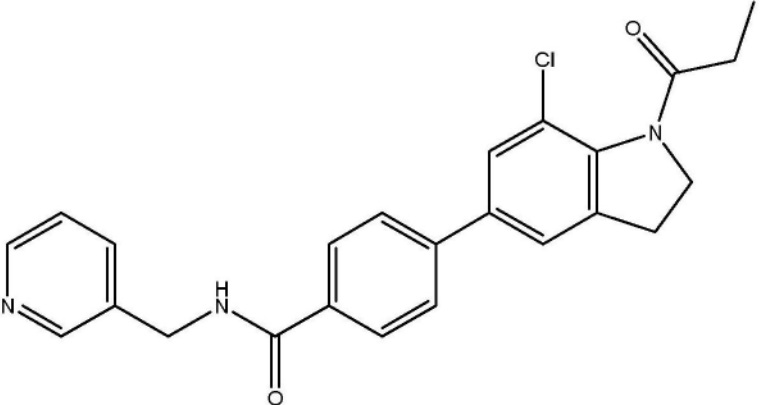
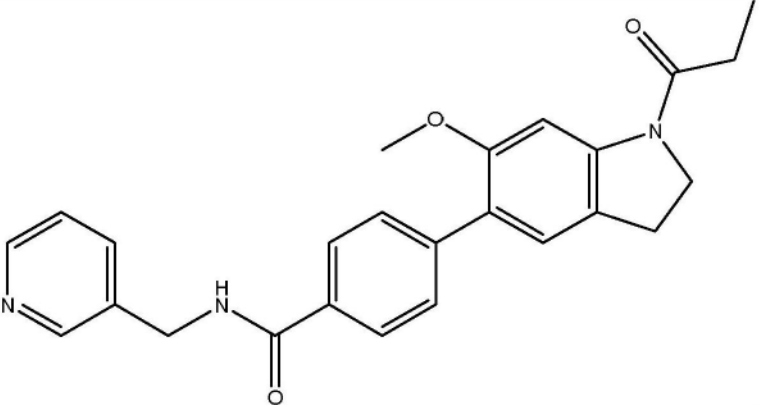
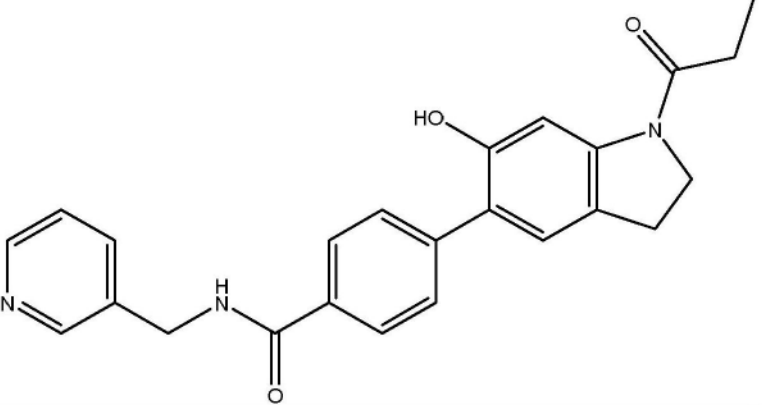
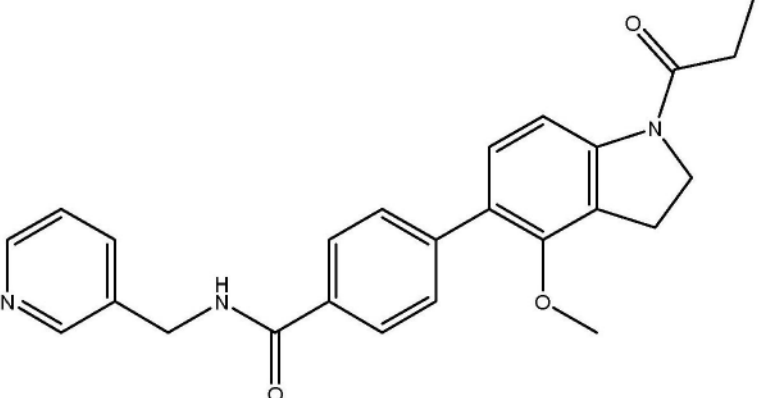
[0571]

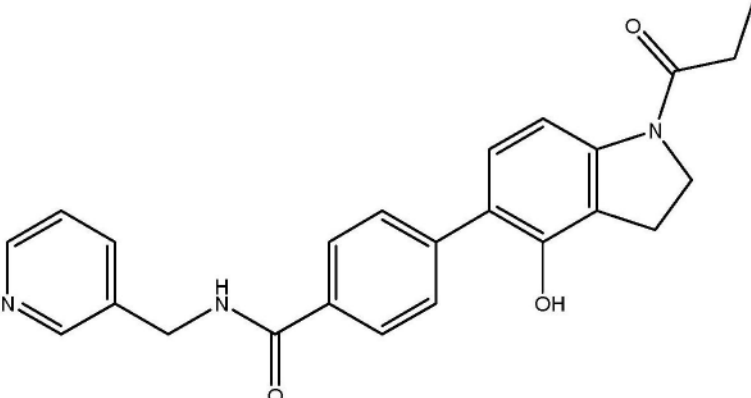
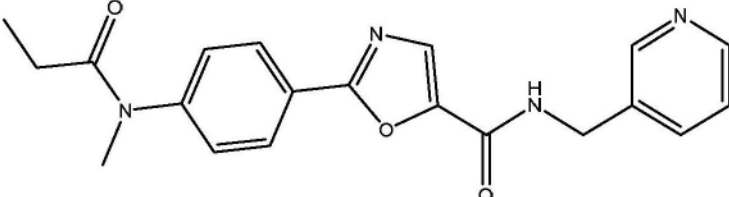
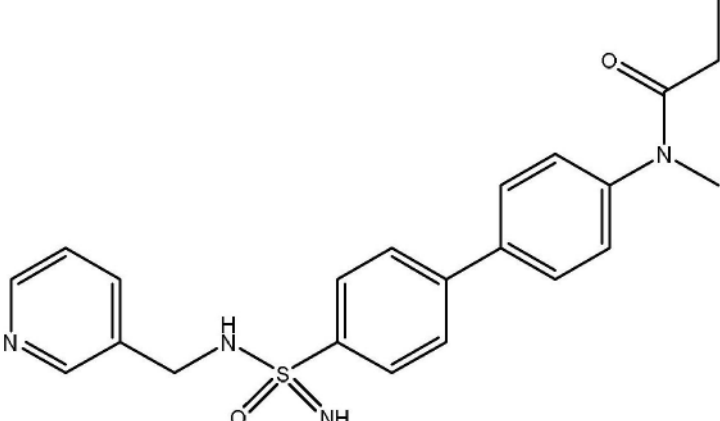
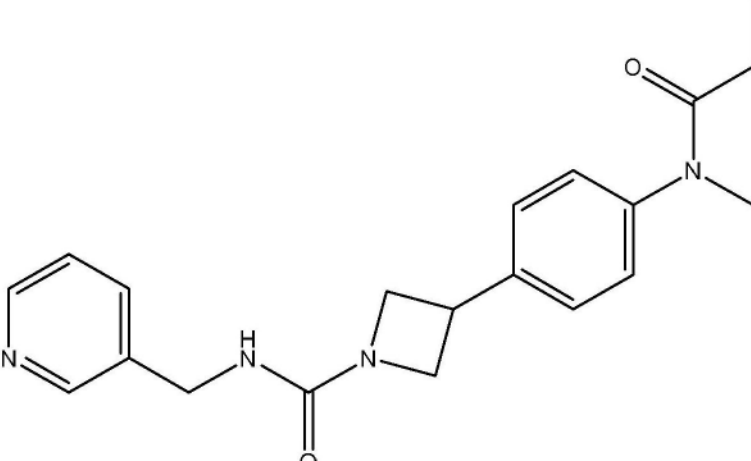
	I-T235
	I-T236
	I-T253
	I-T254

[0572]

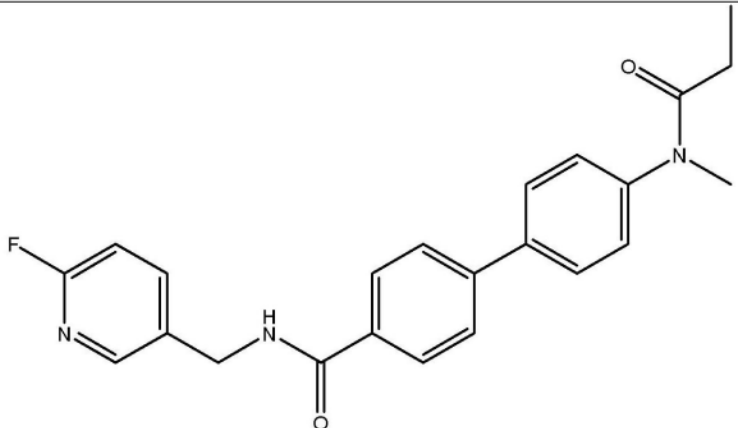
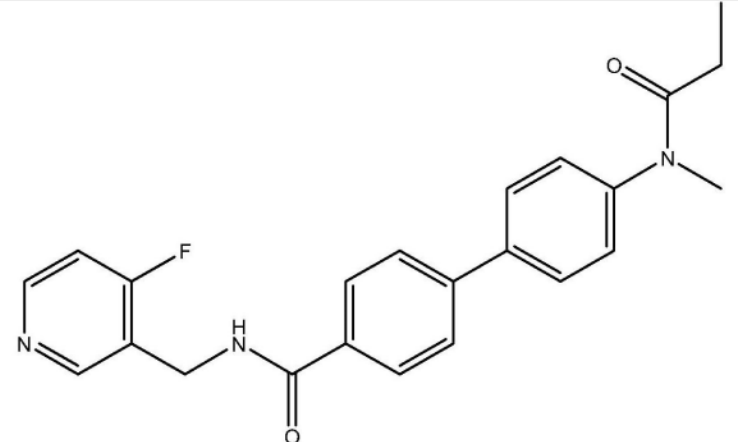
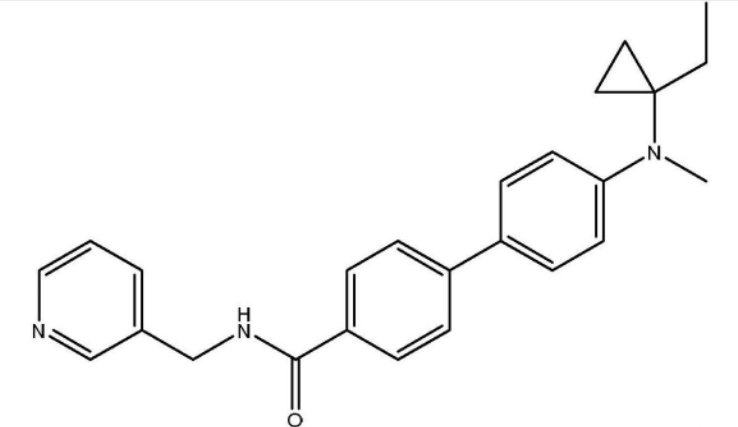
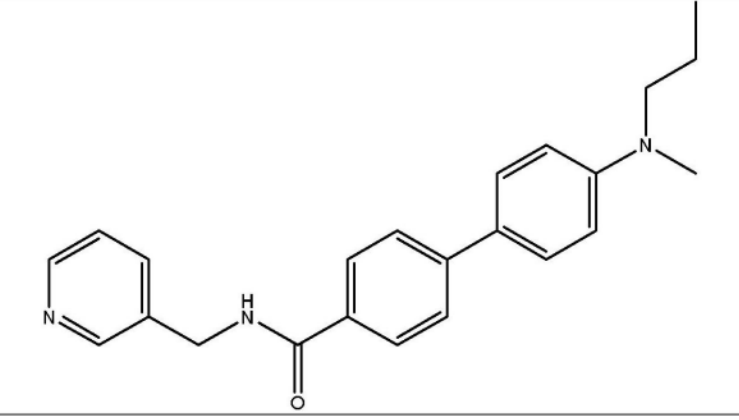
	I-T255
	I-T257
	I-T258
	I-T259

[0573]

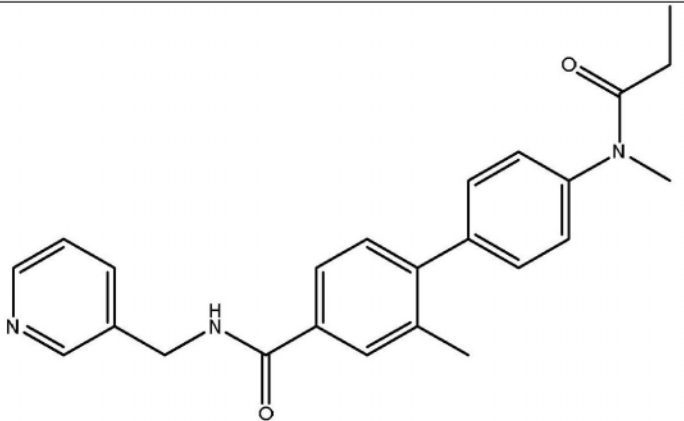
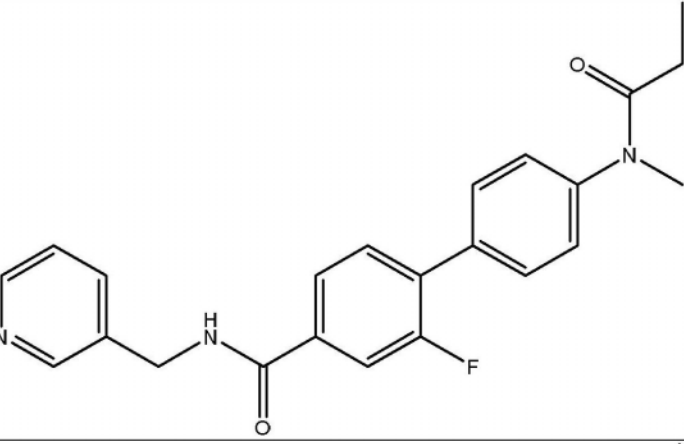
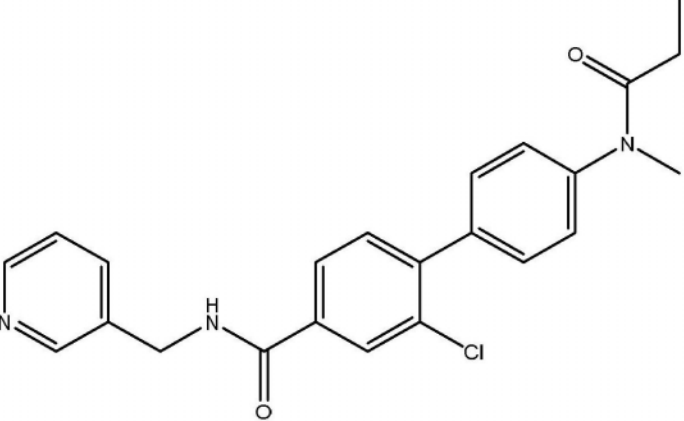
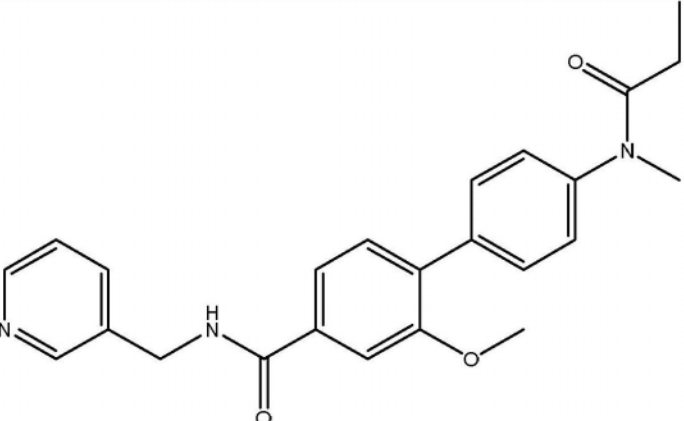
	I-T260
	I-T261
	I-T262
	I-T265

 <chem>CCC(=O)N1CCc2cc(O)c(cc21)C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCC4=CC=NC=C4</chem>	I-T266
 <chem>CCC(=O)N(C)c1ccc(cc1)C2=CNOC2=OCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T278
<p>[0574]</p>  <chem>CCC(=O)N(C)c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T302
 <chem>CCC(=O)N1CCCN1C2=CC=C(C=C2)N(C)C(=O)C3=CC=NC=C3</chem>	I-T305

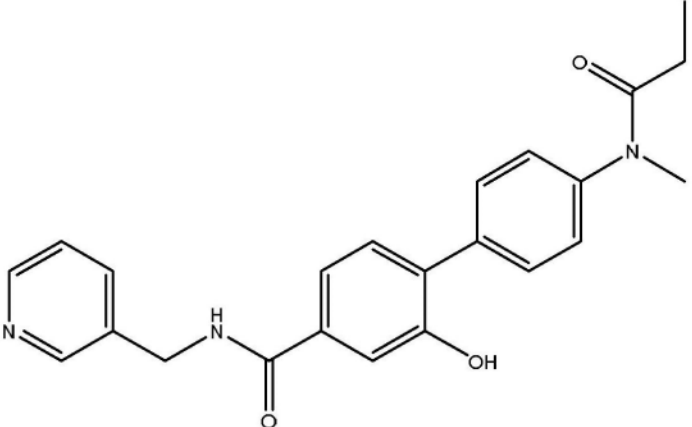
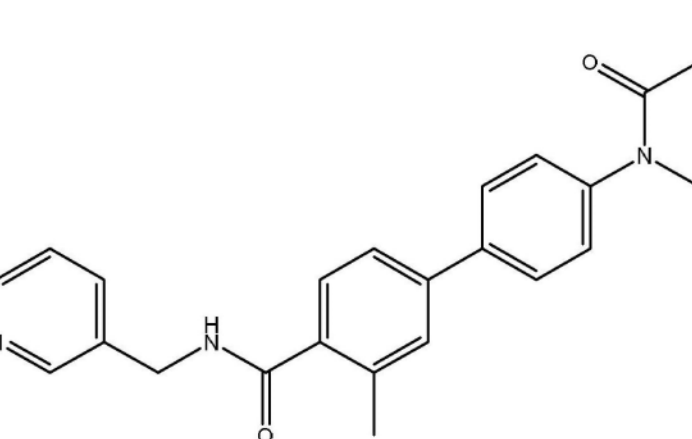
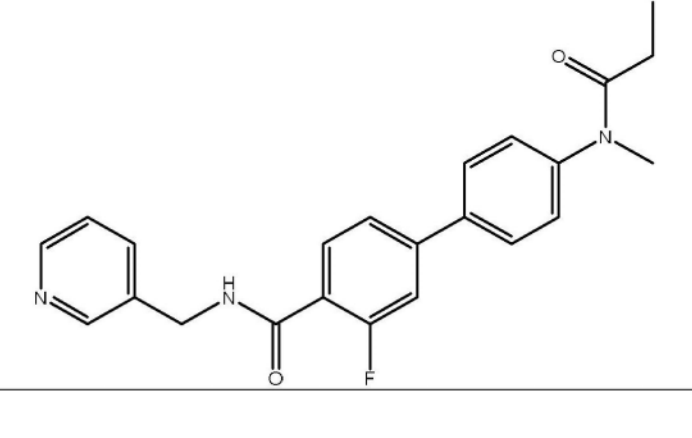
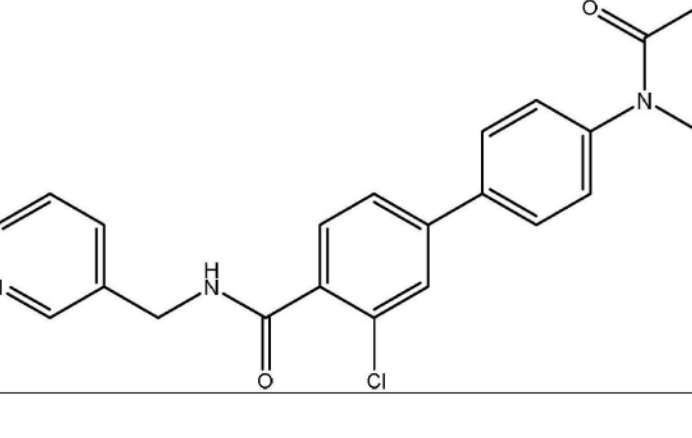
[0575]

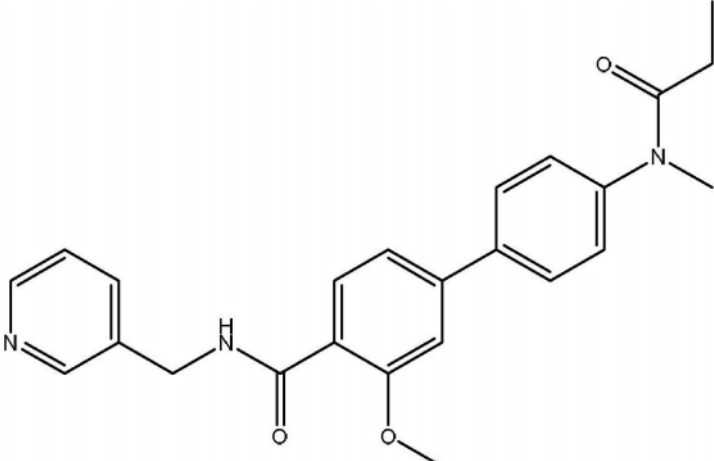
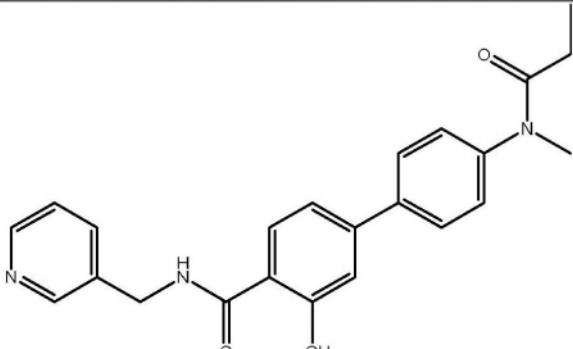
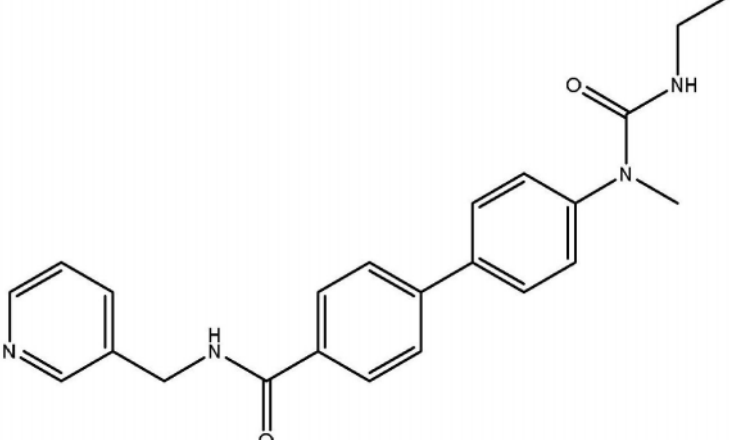
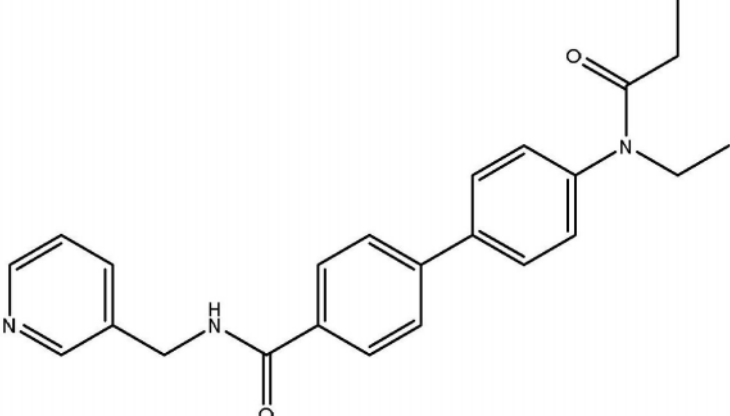
	I-T310
	I-T312
	I-T314
	I-T317

[0576]

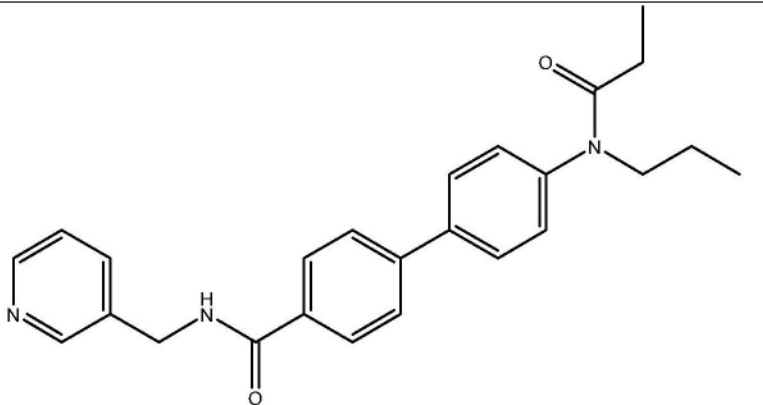
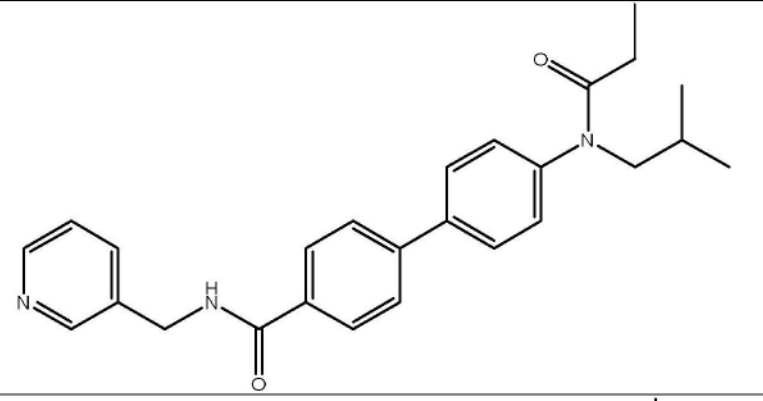
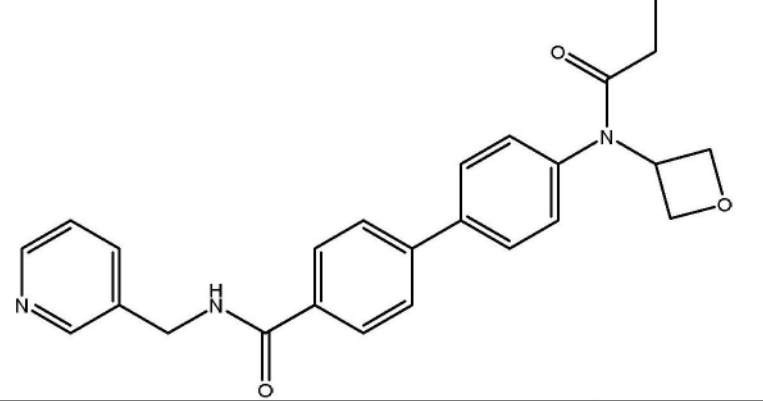
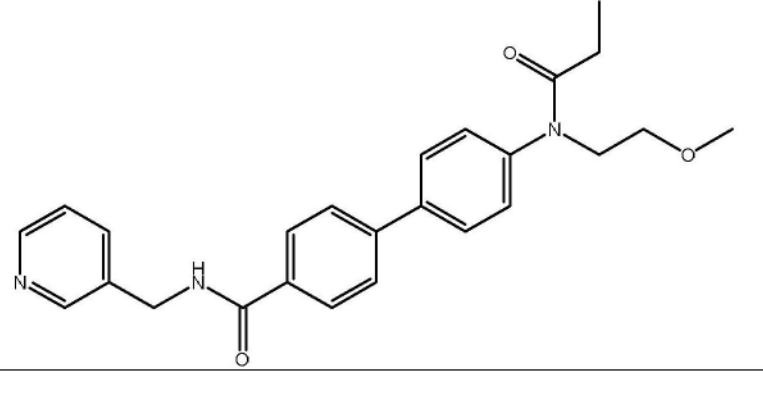
	I-T323
	I-T324
	I-T325
	I-T326

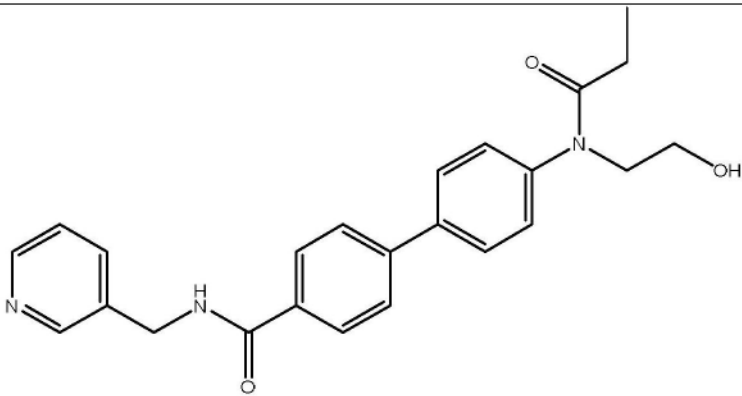
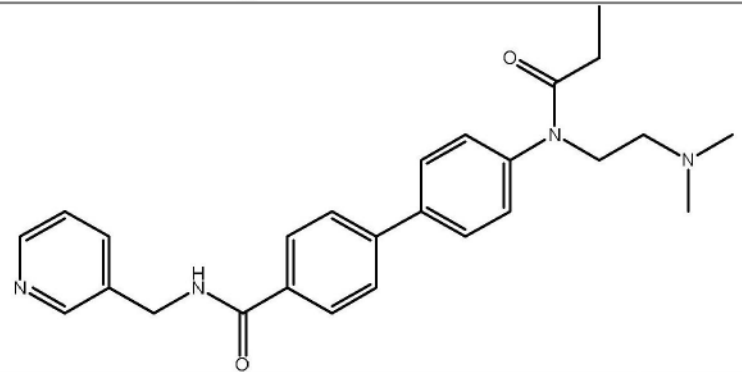
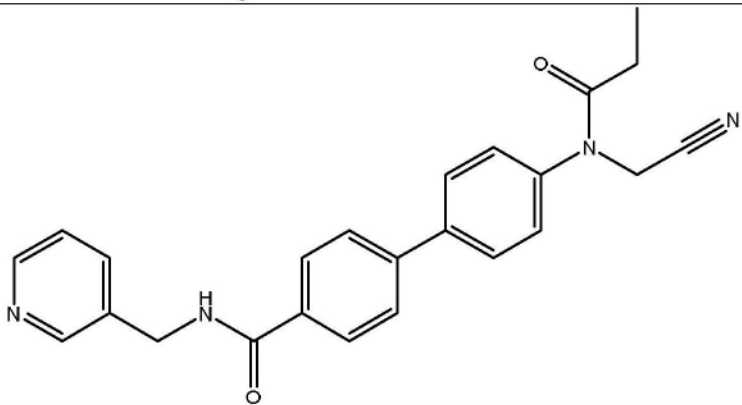
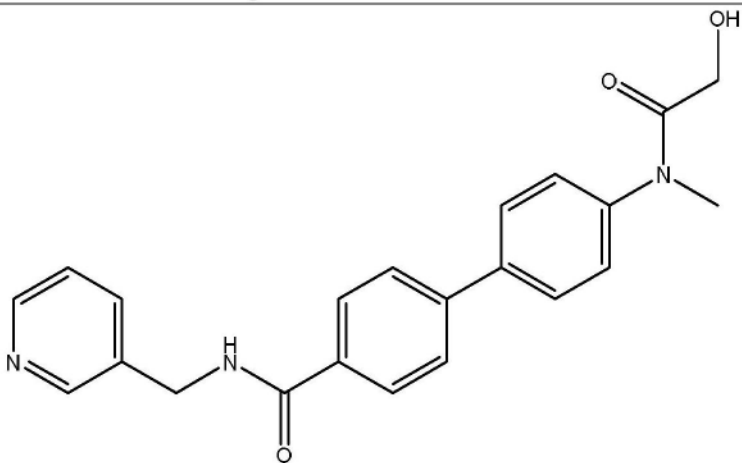
[0577]

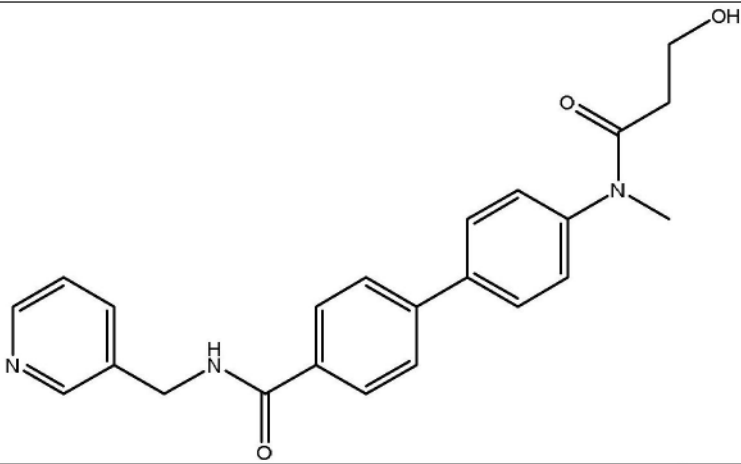
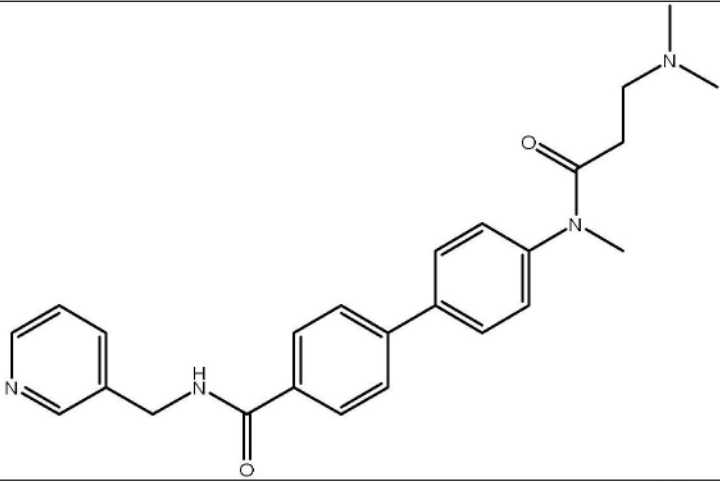
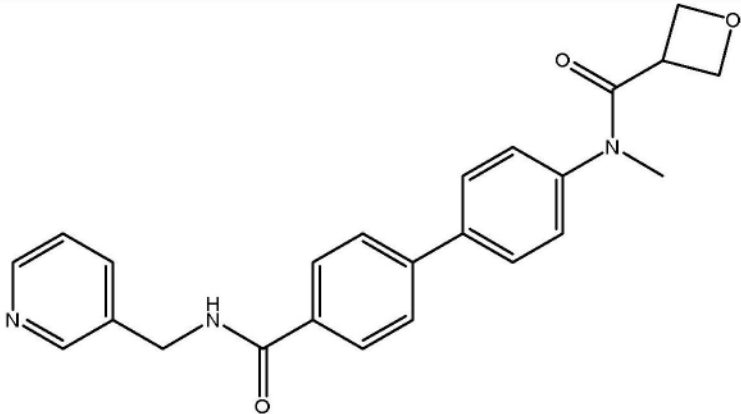
	I-T327
	I-T328
	I-T329
	I-T330

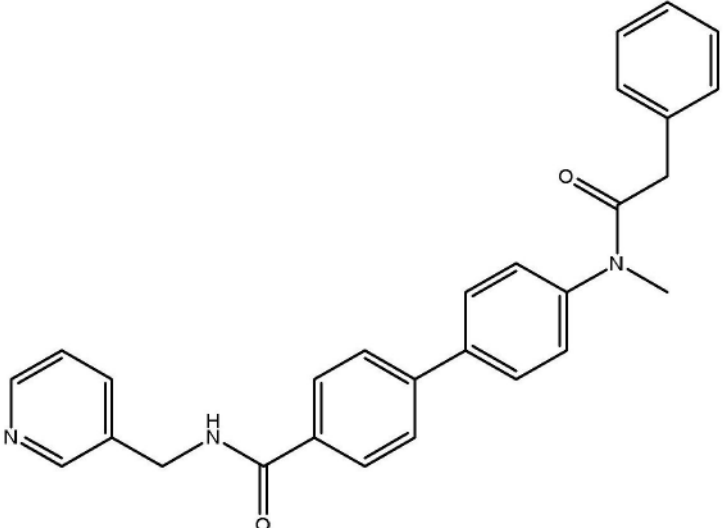
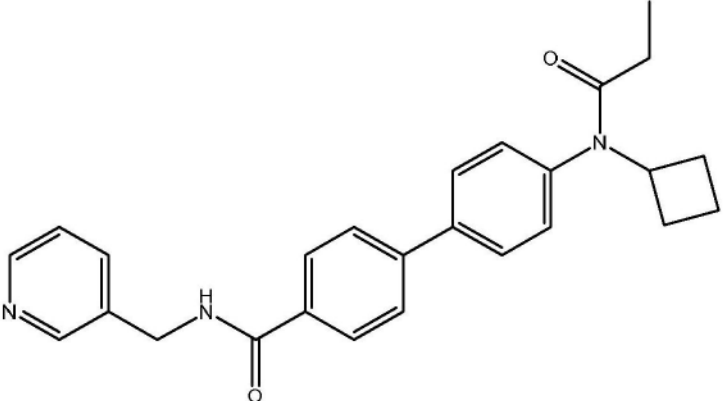
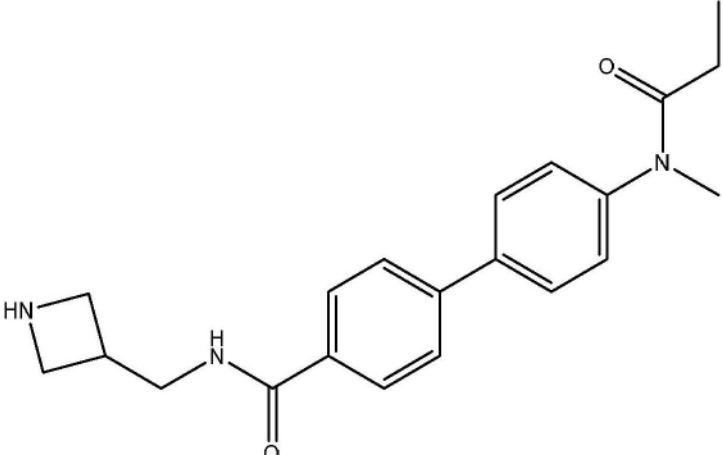
 <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(OC)c(c2)NCc3ccncc3</chem>	I-T331
 <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(O)c(c2)NCc3ccncc3</chem>	I-T332
[0578]  <chem>CCNC(=O)N(C)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	I-T334
 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	I-T335

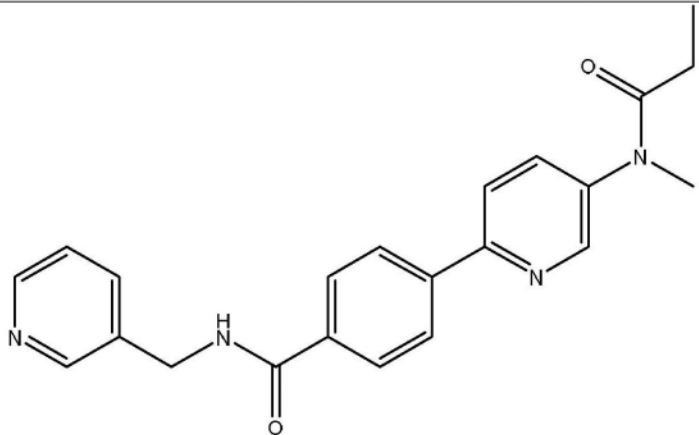
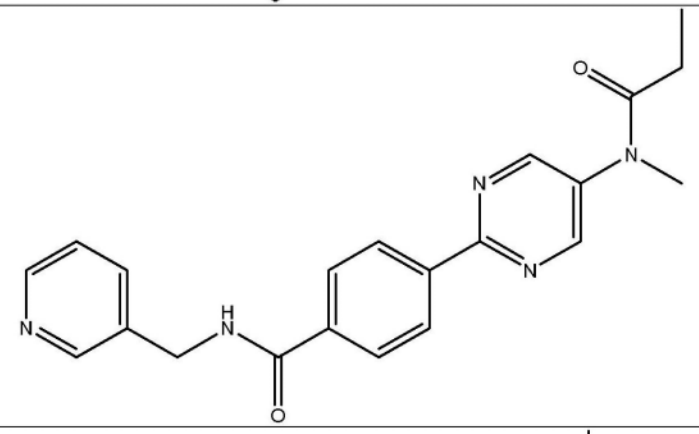
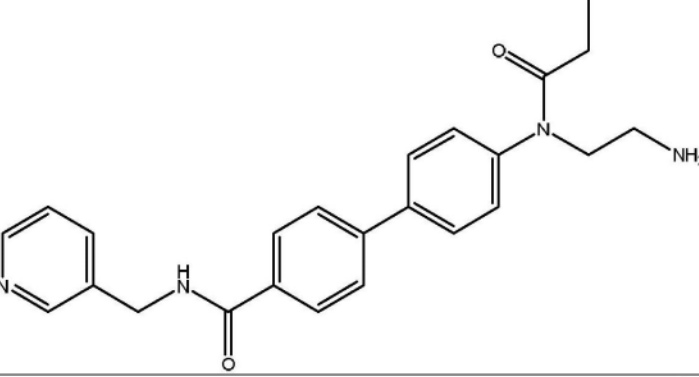
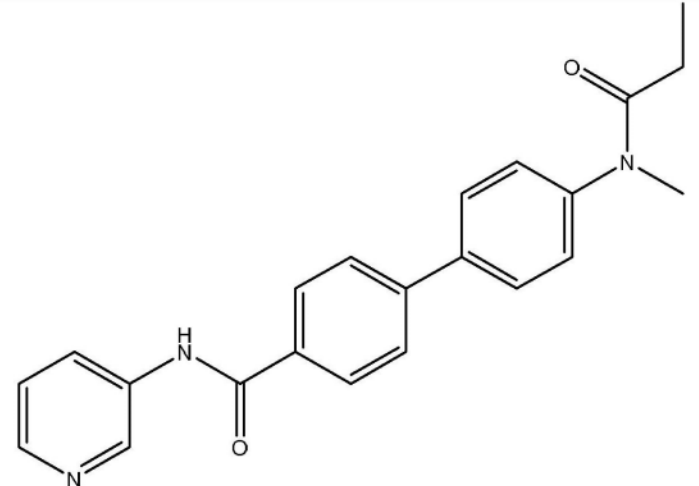
[0579]

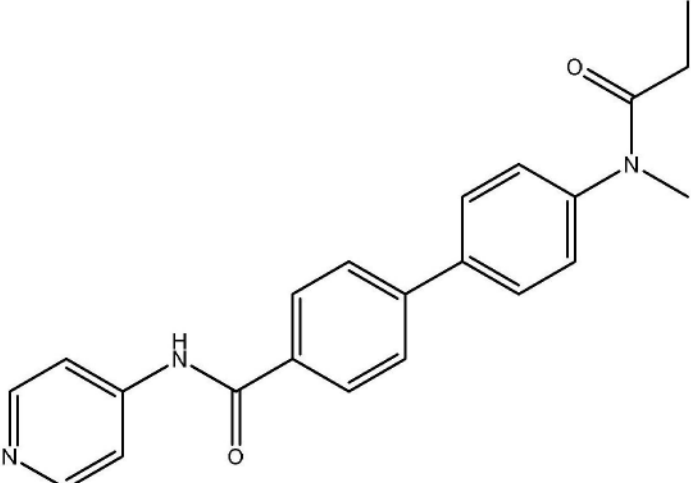
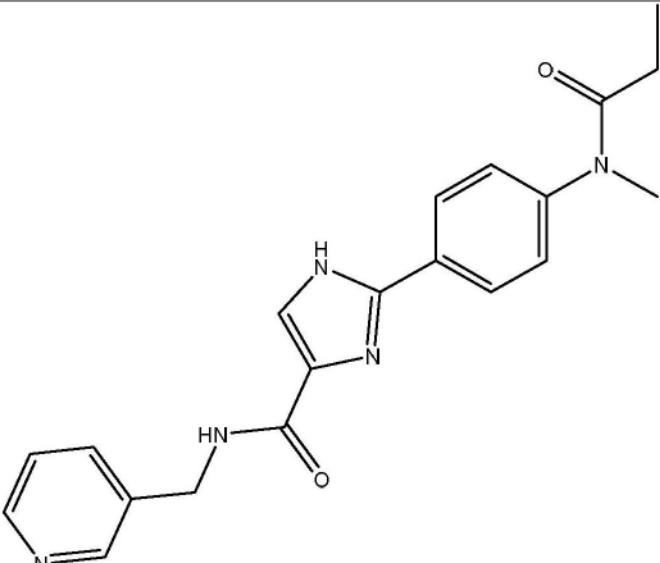
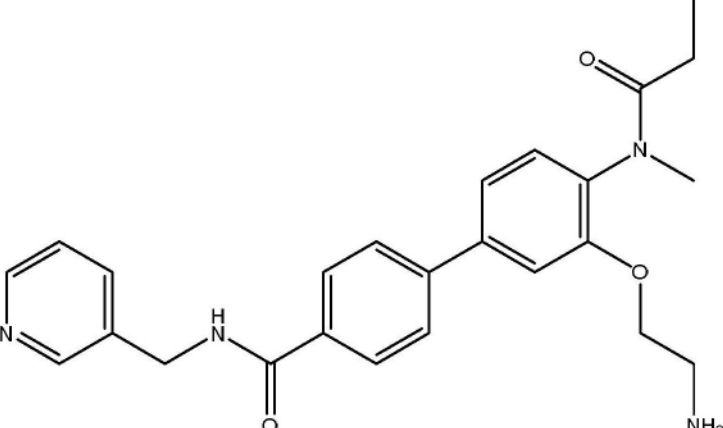
	I-T336
	I-T337
	I-T338
	I-T339

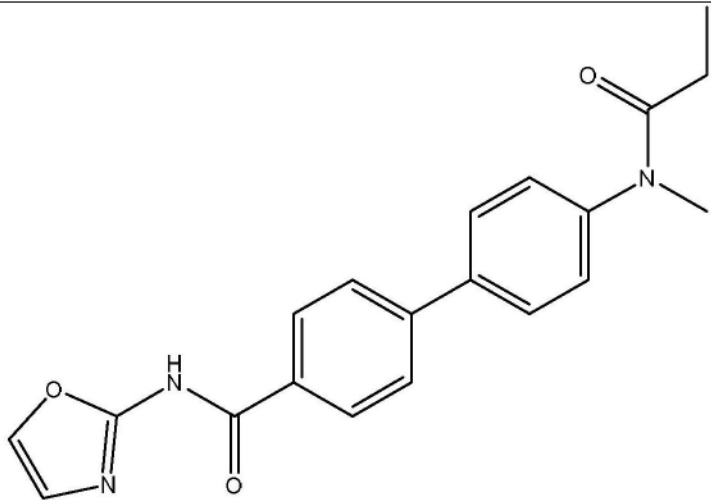
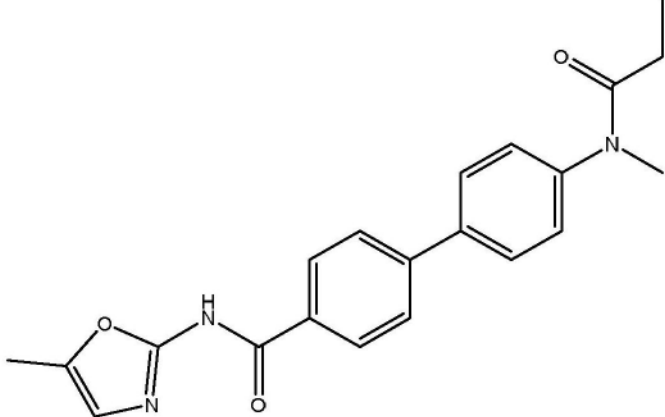
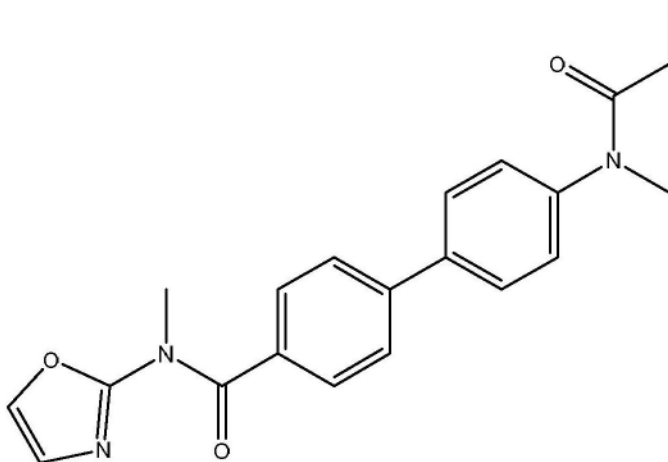
 <chem>CCOC(=O)N(CC)C1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T340
 <chem>CCOC(=O)N(CC)N(C)CC1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T341
[0580]  <chem>CCOC(=O)N(CC)CC#N1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T342
 <chem>CCOC(=O)N(C)CO1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T345

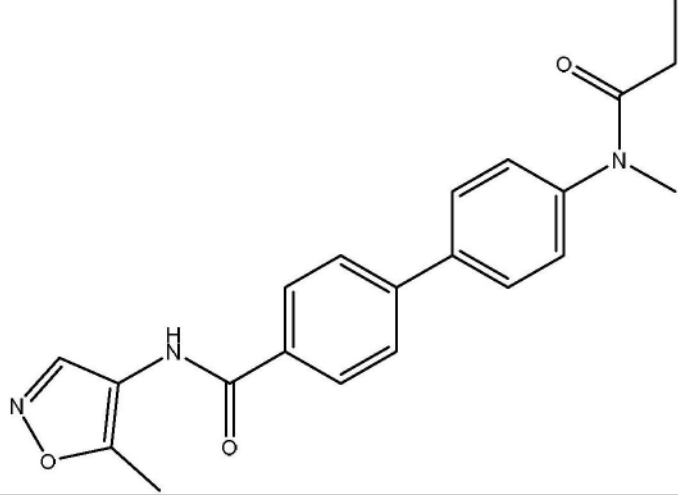
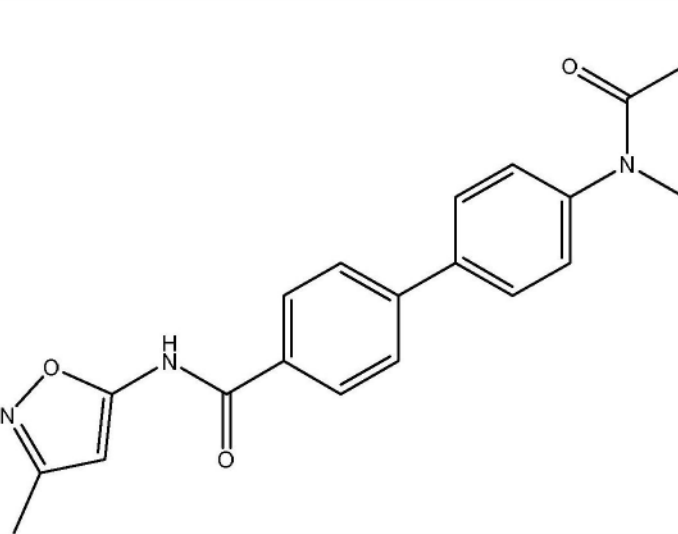
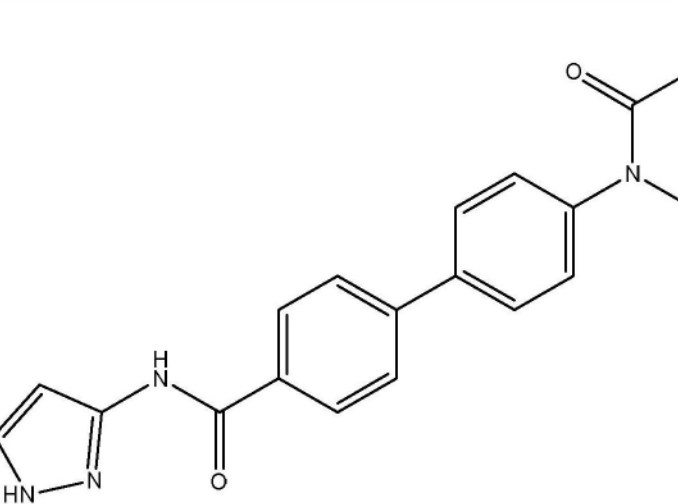
 <chem>CCN(C)C(=O)CCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	I-T347
<p>[0581]</p>  <chem>CCN(C)C(=O)CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	I-T348
 <chem>CCN(C)C(=O)C1OCCO1c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	I-T350

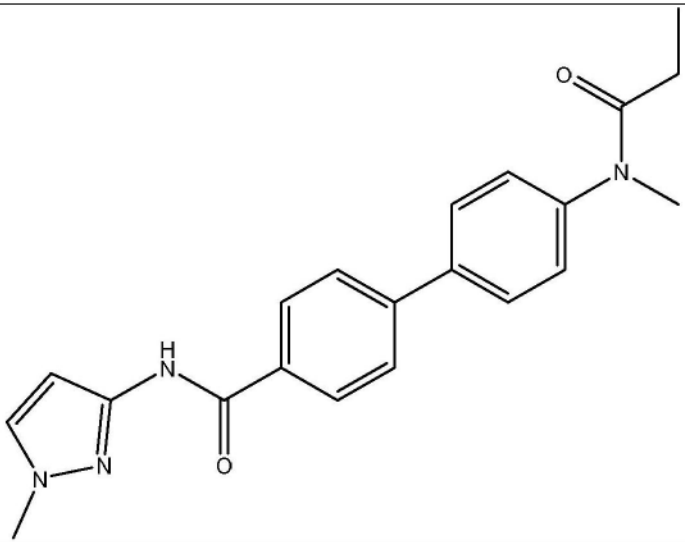
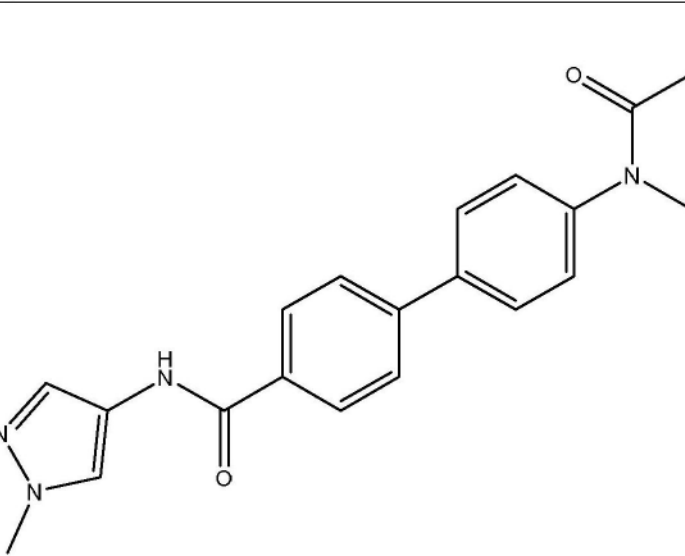
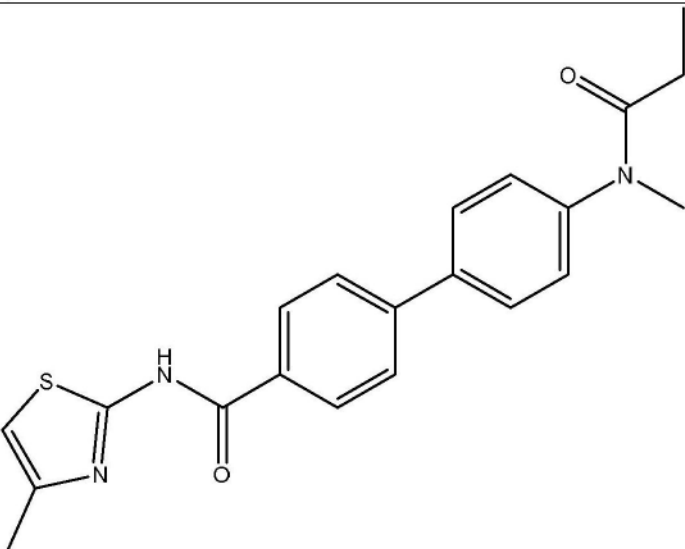
 <chem>CN(C)CC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>	I-T352
<p>[0582]</p>  <chem>CC(=O)N(C1CC1)c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)NCC4=CC=NC=C4</chem>	I-T360
 <chem>CC(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3CCNC3</chem>	I-T378

	I-T383	
	I-T384	
[0583]		I-T395
	I-T396	

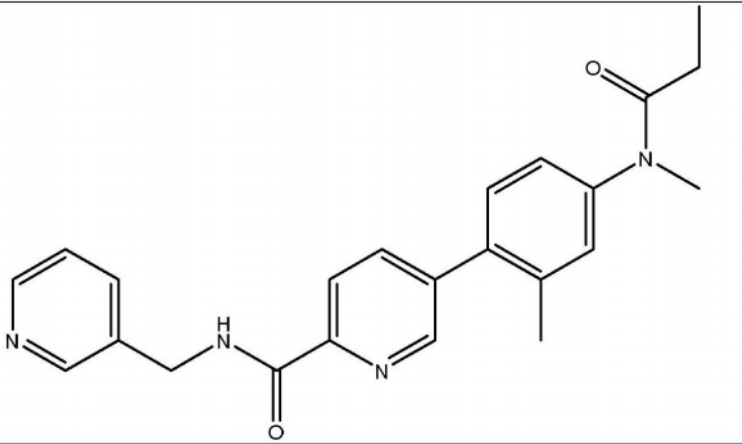
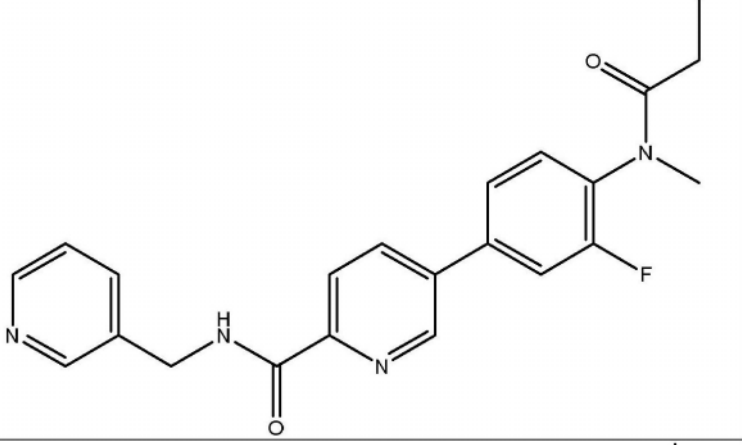
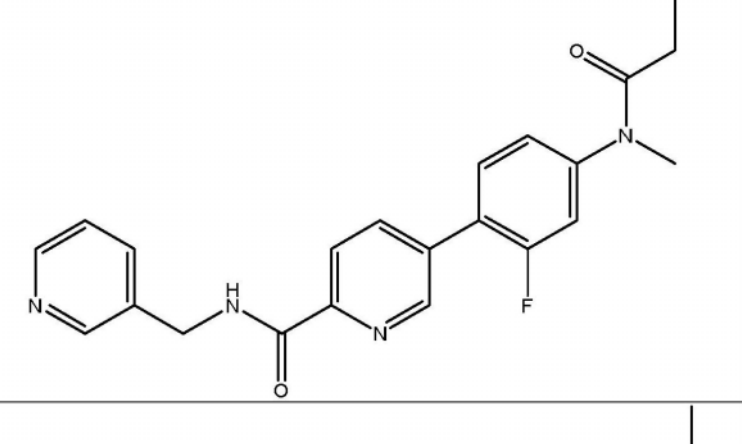
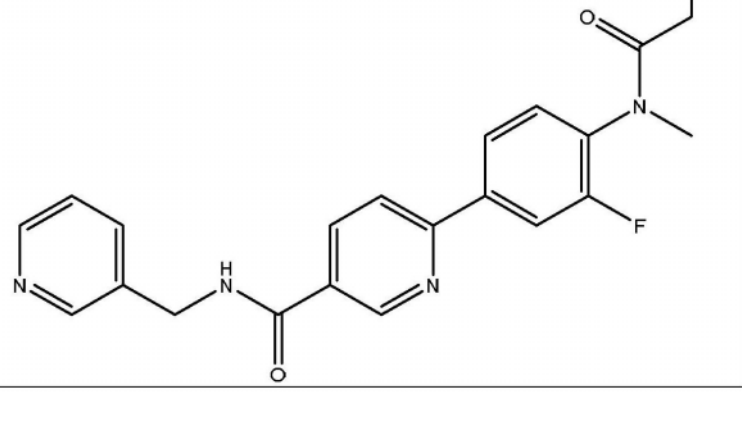
	 <p>I-T397</p>
[0584]	 <p>I-T399</p>
	 <p>I-T401</p>

		I-T402
[0585]		I-T403
		I-T404

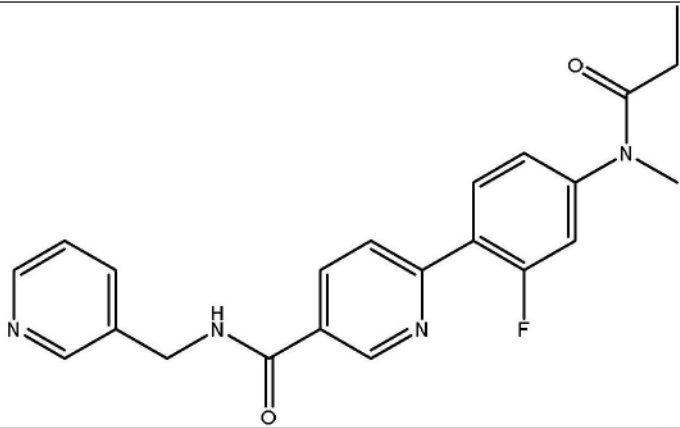
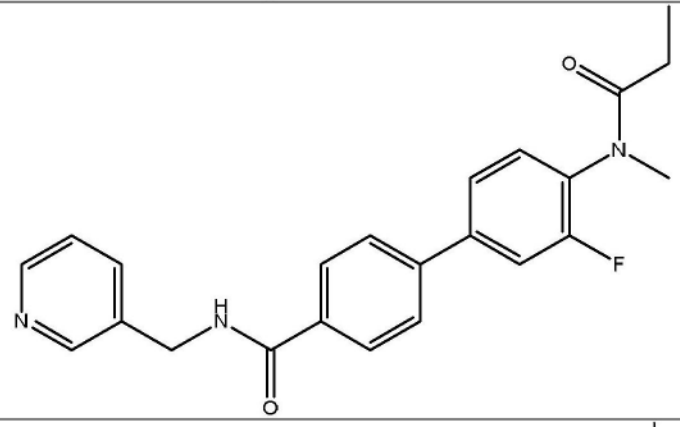
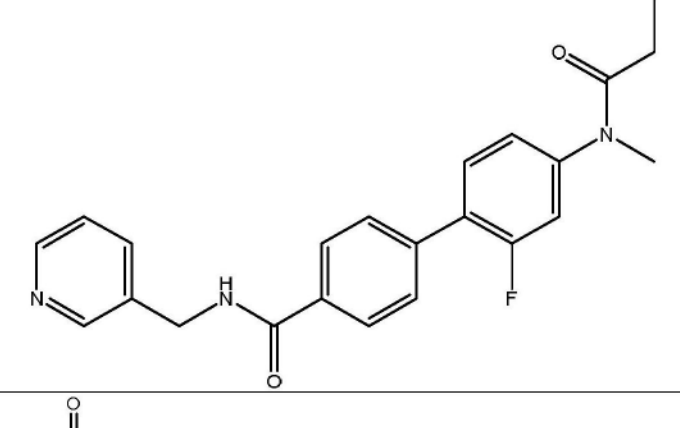
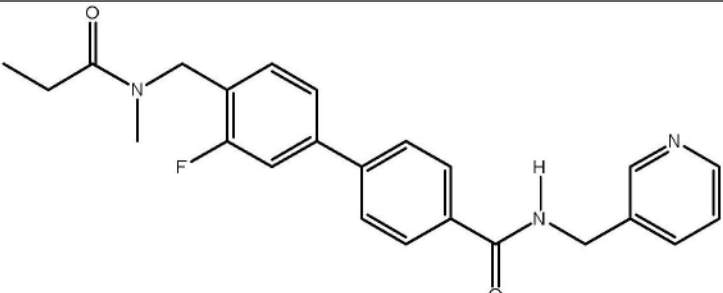
	I-T405 (I-281)
[0586] 	I-T406
	I-T407

	<p>I-T408 (I-282)</p>
[0587] 	<p>I-T409</p>
	<p>I-T410 (I-283)</p>

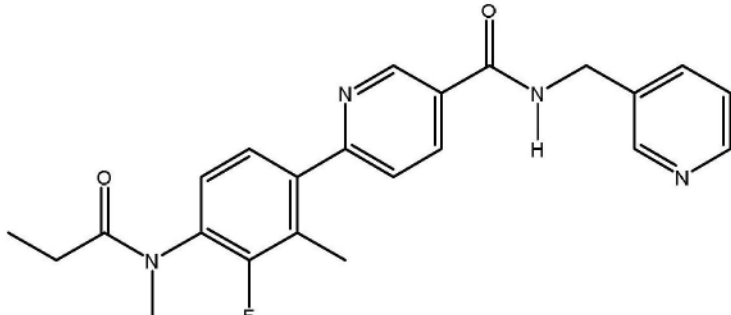
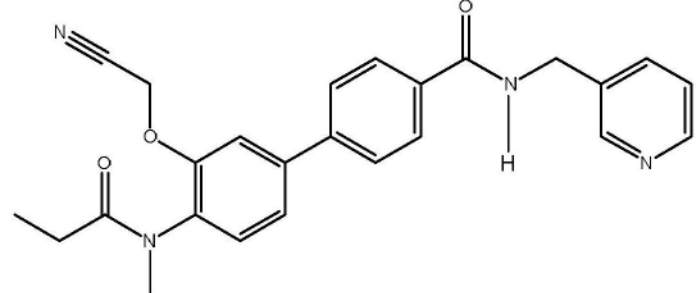
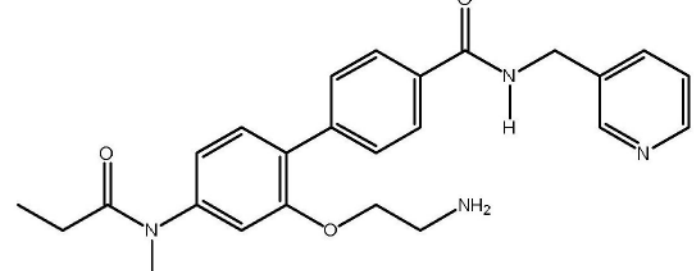
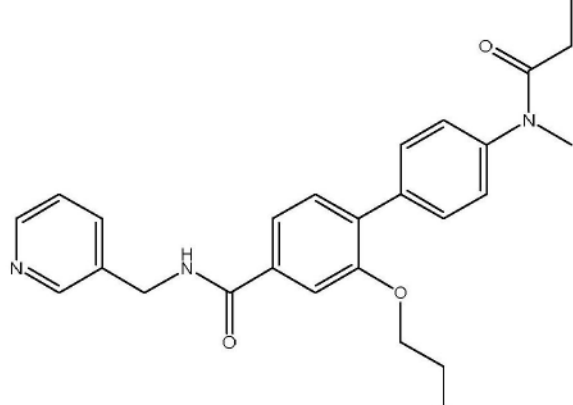
[0588]

	I-T411
	I-284
	I-296
	I-T418

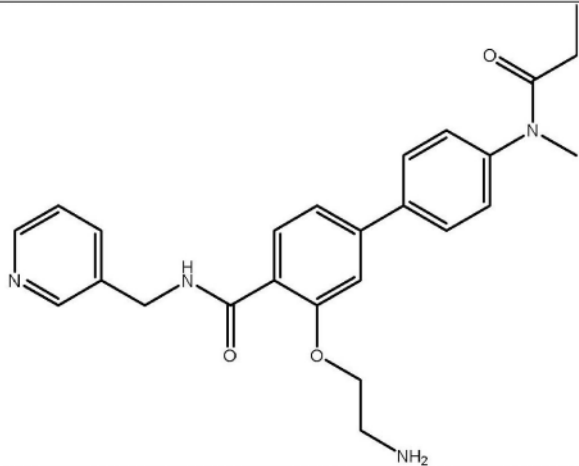
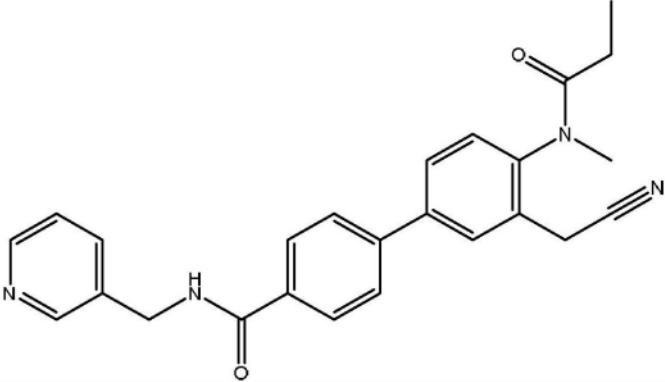
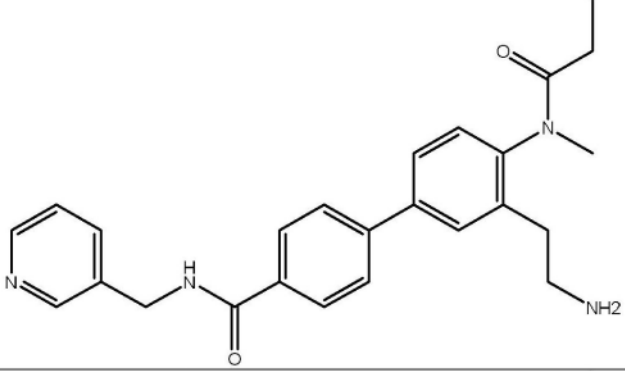
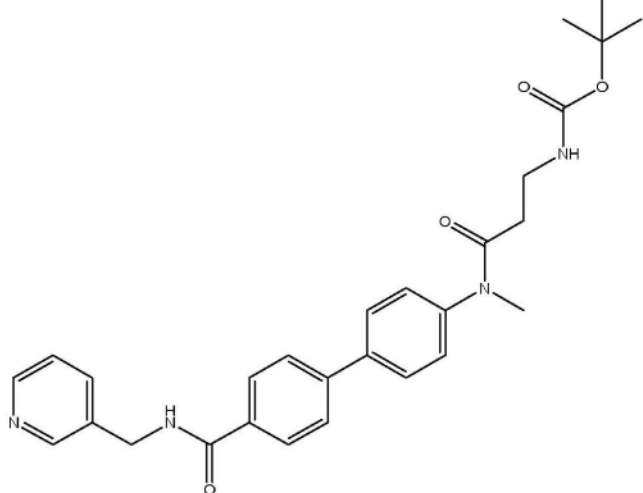
[0589]

	I-T419
	I-T420
	I-T421
	I-285

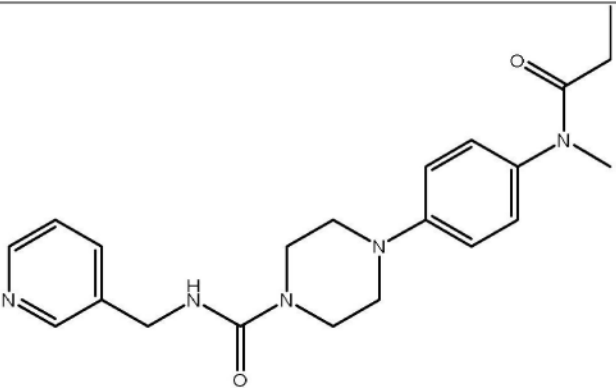
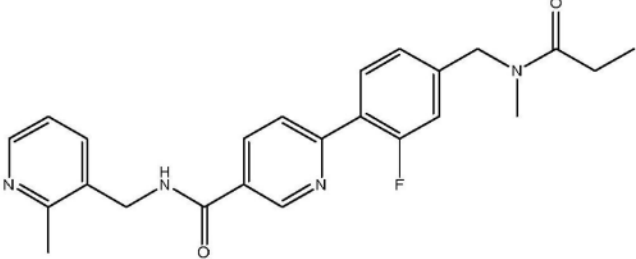
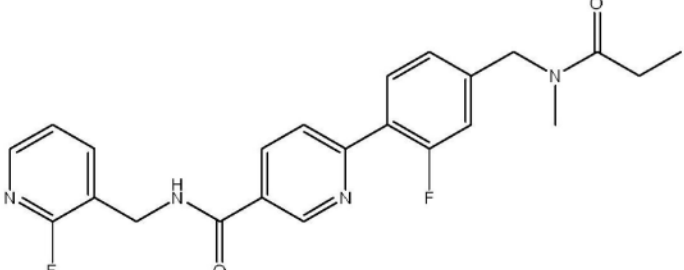
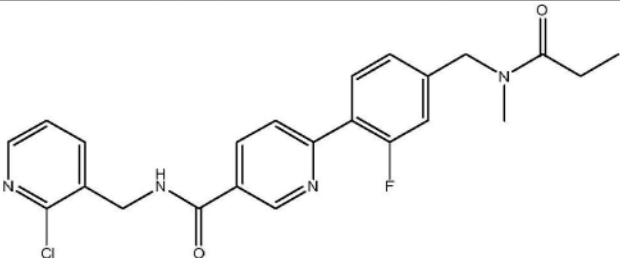
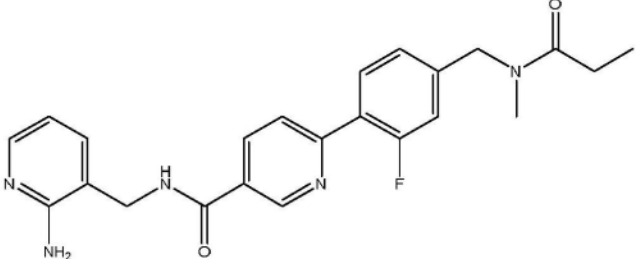
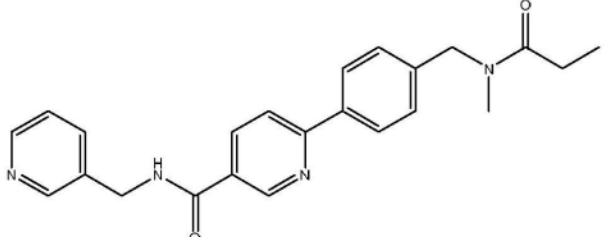
[0590]

	I-T428
	I-T429
	I-T432
	I-T434

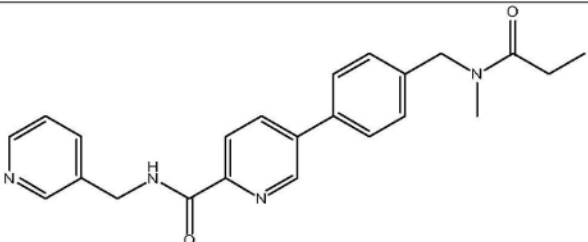
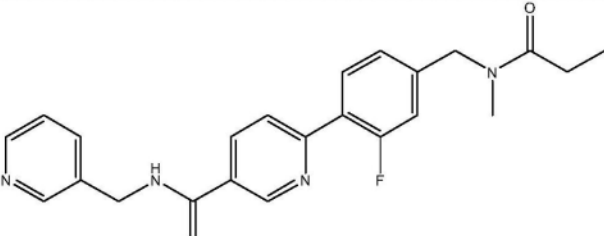
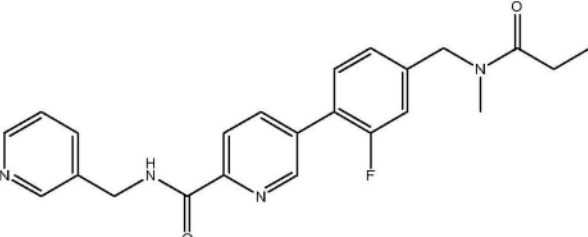
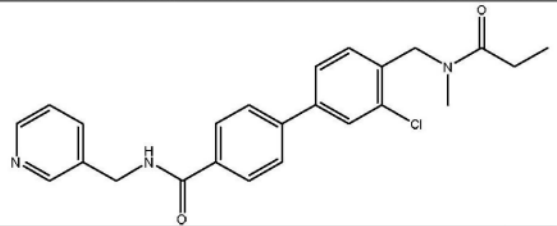
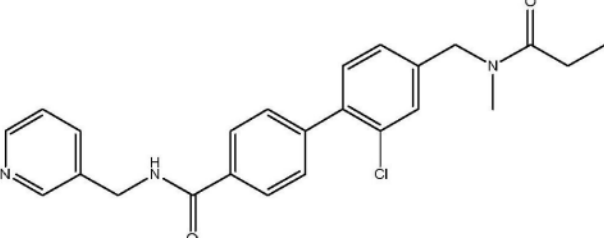
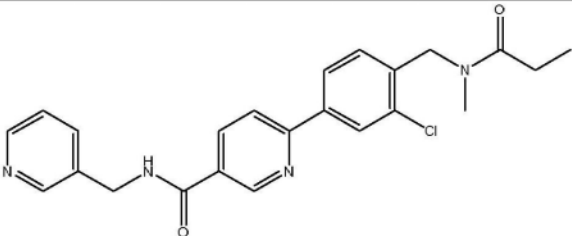
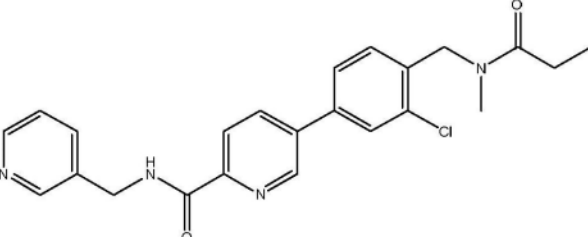
[0591]

	I-T435
	I-T445
	I-T446
	I-T448

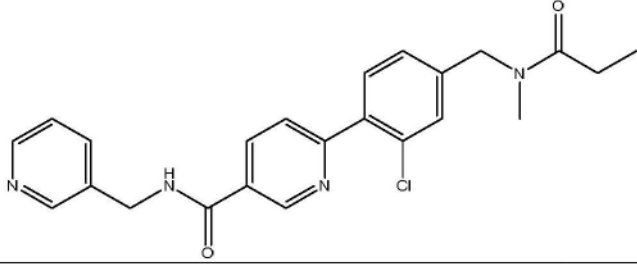
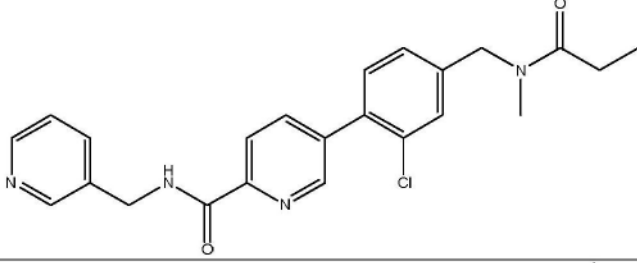
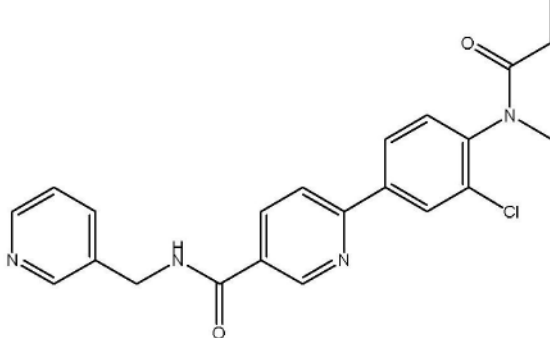
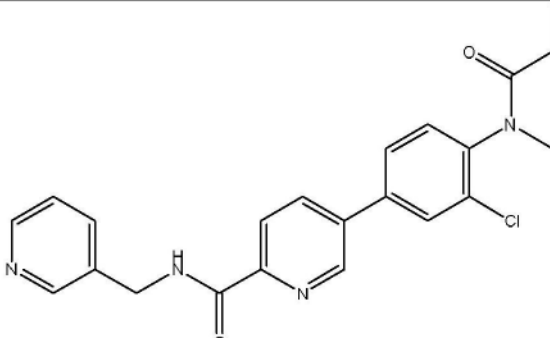
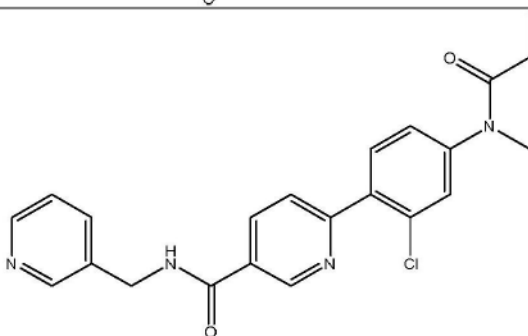
[0592]

	I-T456
	I-T1702A
	I-T1703A
	I-T1704A
	I-T1705A
	I-T1779

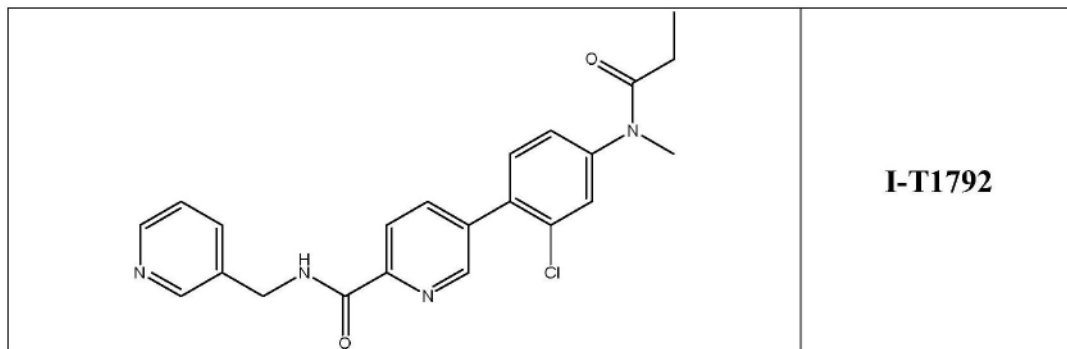
[0593]

	I-T1780
	I-T1781
	I-T1782
	I-T1783
	I-T1784
	I-T1785
	I-T1786

[0594]

	I-T1787
	I-T1788
	I-T1789
	I-T1790
	I-T1791

[0595]



[0596] 组合物和试剂盒

[0597] 本公开提供了包含本公开的化合物和赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂)的组合物(例如,药物组合物)。在某些实施方案中,组合物是药物组合物。在某些实施方案中,赋形剂是药学上可接受的赋形剂。

[0598] 本文所述的组合物可以通过本领域已知的任何方法来制备。通常,这样的制备方法包括使本文所述的本公开化合物与赋形剂缔合,并且可以包括一种或多种药剂或辅助成分,然后,如果有必要和/或需要的话,将产品成型和/或包装成所需的单剂量或多剂量单位。在某些实施方案中,药剂是药学上的药剂。

[0599] 在某些实施方案中,本公开的化合物呈药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药的形式。

[0600] 组合物可以作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量整批制备、包装和/或出售。“单位剂量”是包含预定量的药剂的组合物的离散量。药剂的量通常等于将施用于受试者的药剂的剂量和/或该剂量的适宜部分,诸如该剂量的一半或三分之一。

[0601] 本文描述的组合物中的本公开的化合物、赋形剂、药剂和/或任何另外成分的相对量将根据所治疗的受试者的身份、体型和/或状况而变化,且还根据组合物的施用途径而变化。组合物可以包含0.1%至100% (w/w) 的药剂。

[0602] 用于制造所提供的组合物的赋形剂和辅助成分包括惰性稀释剂、分散剂和/或成粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。组合物中还可以存在赋形剂和辅助成分,诸如可可脂、聚乙二醇化脂质、磷脂、栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0603] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0604] 示例性成粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木材产品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(羟乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0605] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯树胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄芪胶、角叉菜属(chondrux)、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆

固醇、蜡和卵磷脂)、胶质粘土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇类(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、以及丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧乙烯聚合物)、卡拉胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween[®]20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween[®]60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween[®]80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span[®]40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span[®]60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span[®]65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯[Span[®]80])、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij[®]45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯、以及Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor[®])、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij[®]30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic[®]F-68、poloxamer P-188、溴化十六烷基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0606] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、海藻酸钠、角叉菜提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、印度树胶、isapol壳的粘胶质、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚氧乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0607] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、酒精防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0608] 示例性抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0609] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸钙二钠、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苯索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0610] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0611] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲

酸酯和苯乙醇。

[0612] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0613] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁敏、溴化十六烷基三甲铵、丁基化羟基苯甲醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠 (SLS)、月桂基乙醚硫酸钠 (SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、对羟基苯甲酸甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®] 和 Euxyl[®]。

[0614] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏液 (Ringer's solution)、乙醇及其混合物。

[0615] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0616] 示例性天然油包括扁桃、杏仁、鳄梨、巴巴苏、佛手柑、黑加仑籽、琉璃苣、杜松、洋甘菊、芥花、葛缕子、棕榈蜡、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香茅醇、葫芦、葡萄籽、榛子、海索草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴、夏威夷核果、杂薰衣草、薰衣草、柠檬、山苍子、澳洲坚果、锦葵、芒果籽、白芒花籽、貂皮、肉豆蔻、橄榄、柑橘、橙连鳍鲑、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香木、山茶花、塔花、沙棘、芝麻、牛油树脂、硅酮、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿、香根草、胡桃以及小麦胚芽油。示例性合成油包括硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0617] 在某些实施方案中，组合物还包含药剂，并且可用于递送所述药剂（例如，递送给受试者或细胞）。在某些实施方案中，组合物是可用于治疗有此需要的受试者的疾病的药物组合物。在某些实施方案中，该疾病是癌症。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌（例如，结肠癌或直肠癌）。在某些实施方案中，癌症是胃癌。在某些实施方案中，癌症是胃肠道间质瘤。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌（例如，卵巢腺癌）。在某些实施方案中，癌症是肺癌（例如，小细胞肺癌）。在某些实施方案中，癌症是非小细胞肺癌。在某些实施方案中，癌症是乳腺癌。在某些实施方案中，癌症是胰腺癌（例如，胰腺癌或胰腺腺癌）。在某些实施方案中，癌症是前列腺癌（例如，前列腺腺癌）。在某些实施方案中，癌症是睾丸癌。在某些实施方案中，癌症是肝癌。在某些实施方案中，癌症是子宫内膜癌（例如子宫癌）。在某些实施方案中，癌症是淋巴瘤，诸如非霍奇金淋巴瘤（例如，B细胞非霍奇金淋巴瘤）。在某些实施方案中，癌症是B细胞淋巴瘤（例如，伯基特B细胞淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤）。在某些实施方案中，癌症是T细胞淋巴瘤。在某些实施方案中，癌症是伯基特淋巴瘤（例如伯基特B细胞淋巴瘤）。在某些实施方案中，癌症是大细胞免疫母细胞性淋巴瘤。在某些实施方案中，癌症是白血病。在某些实施方案中，癌症是急性单核细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病（例如，B细胞急性淋

巴细胞性白血病)。在某些实施方案中,癌症是急性淋巴母细胞性白血病(例如,B细胞急性淋巴母细胞性白血病或T细胞成急性淋巴母细胞性白血病)。在某些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤(例如,B细胞骨髓瘤)。

[0618] 如本文所述,组合物可以与一种或多种另外的药剂组合施用。在某些实施方案中,药剂是有机分子。在某些实施方案中,药剂是无机分子。在某些实施方案中,药剂是靶向剂。在某些实施方案中,药剂是同位素标记的化合物。在某些实施方案中,药剂是可用于生物加工的药剂。在某些实施方案中,药剂是药学上的药剂(例如,治疗和/或预防活性剂)。药学上的药剂包括治疗活性剂。药学上的药剂还包括预防活性剂。药学上的药剂包括小有机分子诸如药物化合物(例如,如在美国联邦法规(CFR)中提供的由美国食品药品监督管理局批准用于人或兽医用途的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接到蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、多核苷酸、脂质、激素、维生素、疫苗、免疫剂和细胞。

[0619] 在某些实施方案中,本文所述的本公开的化合物在组合物中以有效量提供。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是有效治疗有此需要的受试者的癌症的量。在某些实施方案中,有效量是有效抑制受试者或细胞中转移所需的信号传导途径的量。

[0620] 在某些实施方案中,细胞是体外的。在某些实施方案中,细胞是离体的。

[0621] 组合物可被配制用于口服和胃肠外施用的液体剂型,包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、混悬剂、糖浆和酞剂。除药剂外,液体剂型还可包含通常在本领域中使用的惰性稀释剂,诸如像水或其他溶剂、溶解剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在用于胃肠外施用的某些实施方案中,将本文所述的组合物与溶解剂诸如Cremophor[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物混合。

[0622] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液可根据已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂可为在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如,作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液(U.S.P.)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,将脂肪酸诸如油酸用于制备可注射制剂。

[0623] 可注射制剂可例如通过经由细菌滞留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌,该灭菌剂呈在使用之前可溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0624] 为了延长本公开的化合物的作用,通常期望减缓对来自皮下注射或肌肉内注射的化合物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率进而可取决于晶体大小和晶形。或者,可通过将化合物溶解或悬浮于油媒介物中来实现胃肠外施用的药物形式的延迟吸收。

[0625] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是可通过使本文所述的组合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合而制备的栓剂,所述赋形剂或载体为诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体但在体温下为液体,且因此在直肠或阴道腔中融化并释放本公开的化合物。

[0626] 组合物可被配制用于口服施用的固体剂型,包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,本公开的化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质混合:(a) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 湿润剂,诸如甘油;(d) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(e) 溶解迟延剂,诸如石蜡;(f) 吸收促进剂,诸如季铵化合物;(g) 润湿剂,例如像十六醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,诸如高岭土和膨润土;以及(i) 润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。

[0627] 类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖或奶糖的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等来用作软质和硬质填充的明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和外壳诸如肠溶包衣和药理学领域中熟知的其他包衣来制备。它们可任选包含遮光剂并且可具有它们仅仅或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放本公开化合物的组成。可使用的包封组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可使用诸如乳糖或奶糖的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等来用作软质和硬质填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0628] 本公开的化合物可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳诸如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣制备。在这样的固体剂型中,可以将本公开的化合物与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这类剂型按照常规惯例可包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型可包含缓冲剂。它们可任选包含遮光剂并且可具有它们仅仅或优先在肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放本公开化合物的组成。可使用的包封剂的实例包括聚合物物质和蜡。

[0629] 用于局部和/或经皮施用本文所述组合物的剂型可包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,在无菌条件下将本公开化合物与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任何所需的防腐剂和/或可能需要的缓冲剂混合。

[0630] 用于递送本文所述的皮内组合物的合适装置包括短针装置。可以通过限制针头有效穿透至皮肤中的长度的装置来施用皮内组合物。替代地或另外地,常规注射器可用于皮内施用的经典芒图氏(mantoux)方法中。通过液体喷射注射器和/或通过穿刺角质层并产生到达真皮的喷流的针将液体制剂递送到真皮的喷射注射装置为合适的。使用压缩气体来加速以粉末形式存在的聚合物穿过皮肤的外层到达真皮的弹道粉末/颗粒递送装置为合适的。

[0631] 适用于局部施用的制剂包括液体和/或半液体制剂诸如擦剂、洗剂、水包油和/或油包水乳液诸如霜剂、软膏和/或糊剂、和/或溶液和/或混悬液。可局部施用的制剂可例如

包含约1%至约100% (w/w) 本公开化合物,虽然本公开化合物的浓度可如本公开化合物在溶剂中的溶解度限值那么高。用于局部施用的制剂可进一步包含本文所述的一种或多种另外的成分。

[0632] 本文所述的组合物可以适用于经由颊腔进行肺施用的制剂形式制备、包装和/或售出。这样的制剂可以包含干燥颗粒,所述干燥颗粒包含本公开的化合物。此类组合物合宜地以供施用的干粉形式存在,所述干粉使用包括可指导推进剂流向其分散粉末的干粉储器的装置和/或使用自推进溶剂/粉末分散容器诸如包含溶解和/或悬浮于密封容器中的低沸点推进剂中的药剂的装置来施用。干粉组合物可包括固体精细粉末稀释剂诸如糖并且合宜地以单位剂型提供。

[0633] 低沸点推进剂通常包括在大气压力下沸点低于65°F的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50%至99.9% (w/w),并且本公开化合物可占组合物的0.1%至100% (w/w)。推进剂可进一步包含另外的成分,诸如液体非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂。

[0634] 配制用于肺部递送的本文所述的组合物可以溶液和/或混悬液的液滴形式提供本公开化合物。此类制剂可呈任选无菌的、包含本公开化合物的水性和/或稀醇性溶液和/或混悬液形式制备、包装和/或售出,并且可合宜地使用任何喷雾和/或雾化装置施用。此类制剂可进一步包含一种或多种另外的成分,包括调味剂诸如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯。

[0635] 作为可用于肺部递送的本文所述的制剂可用于本文所述的药物组合物的鼻内递送。适用于鼻内施用的另一制剂是包含本公开化合物的粗粉。此类制剂通过经由鼻通道从保持接近鼻子的装有粉末的容器快速吸入来施用。

[0636] 用于鼻施用的制剂可例如包含少至0.1% (w/w) 至多至100% (w/w) 的本公开化合物,并且可包含一种或多种本文所述的另外的成分。文中所述的药物组合物可以用于颊部施用的制剂形式制备、包装和/或售出。此类制剂可例如以使用常规方法制得的片剂和/或锭剂的形式存在,并且可例如包含0.1%至20% (w/w) 药剂,其余的则包含口腔可溶解和/或可降解的组合物和任选地一种或多种本文所述的另外成分。或者,用于颊部施用的制剂可包含含有本公开化合物的粉末和/或气溶胶化和/或雾化的溶液和/或混悬液。

[0637] 文中所述组合物可以用于眼施用的制剂形式制备、包装和/或售出。此类制剂可例如以滴眼剂形式存在,包括例如本公开化合物在水性或油性液体载体或赋形剂中的0.1% - 100% (w/w) 溶液和/或混悬液。此类滴剂还可包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文所述的另外成分。有用的其他眼部可施用的制剂包括呈微晶形式和/或呈脂质体制剂形式的包含本公开化合物的那些制剂。滴耳剂和/或滴眼剂也涵盖在本公开的范围內。

[0638] 虽然本文提供的组合物的描述主要涉及适用于向人施用的组合物,但是熟练的业内人士将理解此类组合物通常适用于向所有种类的动物施用。对适用于向人施用的组合物进行修改以使得组合物适用于向各种动物施用是众所周知的,并且普通兽医药理学家可通过普通实验来设计和/或进行这种修改。

[0639] 文中提供的组合物通常被配制成便于施用和剂量均匀的剂量单位形式。然而,将理解,文中所述的组合物的每日总用量将由医师在合理的医学判断范围内决定。针对任何具体受试者或生物体的特定治疗有效剂量水平将取决于多种因素,这些因素包括所治疗的

癌症和癌症的严重性;所采用的特定本公开化合物的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的特定本公开化合物的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗持续时间;与所采用的特定本公开化合物组合或同步使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。

[0640] 本文提供的组合物可以通过任何途径施用,包括肠内(例如口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮、真皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、霜剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、颊、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口服喷雾剂、鼻喷雾剂和/或气溶胶。具体地,预期的途径是口服施用、静脉内施用(例如全身静脉内注射)、经由血液和/或淋巴供应的局部施用和/或直接施用至受累及的部位。一般而言,最合适的施用途径将取决于多种因素,包括本公开化合物的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受口服施用)。在某些实施方案中,本文所述的组合物适合于局部施用于受试者的眼睛。

[0641] 在一些实施方案中,本文所述的任何组合物的施用在用另一种癌症疗法治疗之前至少一个小时发生。

[0642] 组合物可以与另外的药剂组合施用,所述另外的药剂在治疗有此需要的受试者的疾病或障碍(例如癌症)中和/或在抑制受试者或细胞中的信号传导途径中提高它们的活性(例如效力和/或功效)、提高生物利用度、提高安全性、降低药物抗性、降低和/或改变代谢、抑制排泄和/或改变受试者或细胞中的分布。还应理解,所采用的疗法可实现针对相同病症的所需效果,并且/或者它可实现不同的效果。在某些实施方案中,本文描述的组合物(包括本文所述的本公开的化合物)和药剂显示出在包含本公开的化合物或药剂中的一者,但不是两者的组合物中不存在的协同作用。

[0643] 组合物可与一种或多种另外的药剂同时施用、在一种或多种另外的药剂之前或之后施用,所述一种或多种另外的药剂不同于组合物并且可用作例如组合疗法。每种另外的药学上的药剂可在针对此药学上的药剂确定的剂量和/或时间表下施用。另外的药学上的药剂还可以彼此和/或与本公开的化合物或文中所述的组合物一起以单一剂量施用或以不同的剂量单独施用。在方案中采用的特定组合将考虑文中所述的本公开化合物与另外的药学上的药剂的相容性和/或待实现的所需治疗和/或预防效果。一般来说,预期组合的另外的药学上的药剂在不超过它们单独使用的水平下使用。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于单独使用的那些。

[0644] 另外的药学上的药剂包括抗增殖剂、抗癌剂、细胞毒性剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗细菌剂、抗病毒剂、心血管剂、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、避孕剂和止痛剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂是抗增殖剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂是抗癌剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂是化学治疗剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂是抗病毒剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂是蛋白激酶的结合剂或抑制剂。在某些实施方案中,另外的药学上的药剂选自以下组成的群组:表观遗传或转录调节剂(例如DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如紫杉烷和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传导途径抑制剂(例如酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮

质激素、全反式视黄酸和其他促进分化的药剂。在某些实施方案中,本文所述的本公开的化合物或药物组合物可以与抗癌疗法组合施用,所述抗癌疗法包括手术、放射疗法、移植(例如,干细胞移植、骨髓移植)、免疫疗法和化学疗法。在一些实施方案中,在一种或多种另外的药剂诸如一种或多种另外的癌症疗法同时、之前或之后施用给受试者。在一些实施方案中,一种或多种另外的癌症疗法包括免疫疗法。通常,免疫疗法(也称为生物疗法)是一种癌症治疗,其加强受试者治疗癌症的天然防御力。在某些实施方案中,免疫疗法利用受试者以生物方式产生的化合物。在某些实施方案中,免疫疗法利用受试者并非以生物方式产生的化合物。在某些实施方案中,免疫疗法利用来自受试者的细胞。在某些实施方案中,免疫疗法利用不是来自受试者的细胞。在某些实施方案中,免疫疗法利用由不是受试者的生物体以生物方式产生的化合物。在某些实施方案中,免疫疗法利用由不是受试者的生物体以生物方式产生的细胞。在某些实施方案中,免疫疗法包括对来自受试者的化合物或细胞的至少一种化学修饰。在某些实施方案中,免疫疗法包括对不是来自受试者的化合物或细胞的至少一种化学修饰。

[0645] 在一些实施方案中,免疫疗法可以包括以下步骤中的一个或多个:预防或抑制癌细胞的生长;预防癌症扩散到身体的其他部位;以及提高免疫系统杀死癌细胞的能力和活性。免疫疗法的非限制性实例包括:单克隆抗体、检查点抑制剂、非特异性免疫疗法、溶瘤病毒疗法、T细胞疗法和癌症疫苗。

[0646] 在某些实施方案中,免疫疗法利用单克隆抗体。在一些实施方案中,单克隆抗体靶向(结合)和/或阻断癌细胞上的异常蛋白。

[0647] 在某些实施方案中,免疫疗法利用检查点抑制剂。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂是单克隆抗体。免疫检查点是通过维持免疫稳态和防止自身免疫的免疫激活的调节剂。在癌细胞中,免疫检查点机制通常被激活以抑制新生的抗癌免疫应答。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-1(程序性细胞死亡蛋白1)的抑制剂。在一些实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1(程序性死亡配体1)的抑制剂。在一些实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4)的抑制剂。免疫检查点抑制剂的实例包括但不限于伊匹木单抗(Yervoy)、纳武单抗(Opdivo)、派姆单抗(Keytruda)、阿特珠单抗(Tecentriq)、阿维鲁单抗(Bavencio)和德瓦鲁单抗(Imfinzi)。

[0648] 在某些实施方案中,免疫疗法是非特异性免疫疗法(例如,干扰素或白介素)。在某些实施方案中,免疫疗法是溶瘤病毒疗法。

[0649] 在某些实施方案中,免疫疗法是T细胞疗法。在一些实施方案中,T细胞疗法是嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法。

[0650] 在某些实施方案中,免疫疗法是抗癌疫苗。

[0651] 抗癌剂包括生物治疗性抗癌剂以及化学治疗剂。示例性生物治疗性抗癌剂包括但不限于干扰素、细胞因子(例如肿瘤坏死因子、干扰素 α 、干扰素 γ)、疫苗、造血生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和/或免疫调节剂(例如IL-1、2、4、6或12)、免疫细胞生长因子(例如GM-CSF)和抗体(例如赫赛汀(Herceptin)(曲妥珠单抗)、T-DM1、AVASTIN(贝伐珠单抗)、ERBITUX(西妥昔单抗)、Vectibix(帕木单抗)、Rituxan(利妥昔单抗)、Bexxar(托西莫单抗))。示例性化学治疗剂包括但不限于抗雌激素(例如他莫昔芬、雷洛昔芬和甲地孕酮)、LHRH激动剂(例如戈舍瑞林(goserelin)和亮丙瑞林)、抗雄激素(例如氟他胺和比卡鲁胺)、

光动力疗法(例如维替泊芬(vertoporphin)(BPD-MA)、酞菁、光敏剂Pc4和去甲氧基-竹红菌素(2BA-2-DMHA))、氮芥(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺、苯丁酸氮芥、雌氮芥和美法仑)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU))、烷基磺酸酯(例如白消安和曲奥舒凡)、三氮烯(例如达卡巴嗪、替莫唑胺)、含铂化合物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、长春花生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)、紫杉烷类(例如紫杉醇或紫杉醇等价物)二十二碳六烯酸结合紫杉醇(DHA-紫杉醇,Taxoprexin)、聚谷氨酸酯结合紫杉醇(PG-紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex)、CT-2103、XYOTAX)、肿瘤活化前药(TAP)ANG1005(与三分子紫杉醇结合的Angiopep-2)、紫杉醇-EC-1(与erbB2识别肽EC-1结合的紫杉醇)、和葡萄糖缀合的紫杉醇,例如2'-紫杉醇甲基2-吡喃葡萄糖基琥珀酸酯;多西他赛、红豆杉醇)、表鬼臼毒素(epipodophyllins)(例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康、9-氨基喜树碱、开普拓伊立替康(camptoirinotecan)、伊立替康、克雷斯托、mytomycin C)、抗代谢药、DHFR抑制剂(例如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP脱氢酶抑制剂(例如霉酚酸、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、利巴韦林和EICAR)、核苷酸还原酶抑制剂(例如羟基脲和去铁胺)、尿嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞(ratitrexed)、替加氟尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物(例如阿糖胞苷(ara C)、阿糖胞苷和氟达拉滨)、嘌呤类似物(例如巯嘌呤和硫鸟嘌呤)、维生素D3类似物(例如EB 1089、CB 1093和KH 1060)、异戊二烯化抑制剂(例如洛伐他汀)、多巴胺能神经毒素(例如1-甲基-4-苯基吡啶盐离子)、细胞周期抑制剂(例如星形孢菌素)、放线菌素(例如放线菌素D、更生霉素)、博莱霉素(例如博莱霉素A2、博莱霉素B2、培洛霉素)、蒽环霉素(例如柔红霉素、多柔比星、聚乙二醇化脂质体多柔比星、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、左柔比星、米托蒽醌)、MDR抑制剂(例如维拉帕米)、Ca²⁺ATPase抑制剂(例如毒胡萝卜素)、伊马替尼、沙利度胺、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂(例如阿西替尼(AG013736)、伯舒替尼(SKI-606)、西地尼布(RECENTINTM、AZD2171)、达沙替尼(SPRYCEL[®]、BMS-354825)、厄洛替尼(TARCEVA[®])、吉非替尼(IRESSA[®])、伊马替尼(Gleevec[®]、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(TYKERB[®]、TYVERB[®])、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(HKI-272)、尼洛替尼(TASIGNA[®])、司马沙尼(semaxinib、SU5416)、舒尼替尼(SUTENT[®]、SU11248)、托西尼布(toceranib、PALLADIA[®])、凡德他尼(ZACTIMA[®]、ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN[®])、贝伐珠单抗(AVASTIN[®])、利妥昔单抗(RITUXAN[®])、西妥昔单抗(ERBITUX[®])、帕木单抗(VECTIBIX[®])、雷珠单抗(Lucentis[®])、尼洛替尼(TASIGNA[®])、索拉非尼(NEXAVAR[®])、依维莫司(AFINITOR[®])、阿仑珠单抗(CAMPATH[®])、吉妥珠单抗奥唑米星(MYLOTARG[®])、西罗莫司脂化物(TORISEL[®])、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韦替尼乳酸盐(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF[®])、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替伏扎尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(Velcade))、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素、西罗莫司脂化物(CCI-779)、依维莫司(RAD-001)、雷达罗莫司(ridaforolimus)、

AP23573 (Ariad)、AZD8055 (AstraZeneca)、BEZ235 (Novartis)、BGT226 (Novartis)、XL765 (Sanofi Aventis)、PF-4691502 (Pfizer)、GDC0980 (Genetech)、SF1126 (Semafoe) 和 OSI-027 (OSI)、奥利默森 (oblimersen)、吉西他滨、洋红霉素、甲酰四氢叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴肼 (procarbazine)、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱 (camptothecin)、普卡霉素、天冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲基叶酸、甲基丝裂霉素、美法仑、异长春碱、环氧长春碱、苯丁酸氮芥、曲贝替定、丙卡巴肼、圆皮海绵内酯 (discodermolide)、洋红霉素、氨基蝶呤和六甲密胺。

[0652] 在一些实施方案中,组合物基本上可溶于水(例如亲水性)。在一些实施方案中,组合物基本上不溶于水(例如疏水性)。在一些实施方案中,组合物基本上不溶于水,并且需要大于约10,000份水来溶解1份本公开的化合物。

[0653] 在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比为约1至约100%(例如,约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%)。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比小于约50%,例如小于约40%、小于约35%、小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%或小于约10%。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比为约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约5%至约25%、或约5%至约20%。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比为约5%至90%。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比为约5%至约75%。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物为约5%至约50%。在一些实施方案中,包含本公开的化合物的组合物的百分比为约10%至约25%。

[0654] 在一些实施方案中,存在于组合物中的本公开化合物的总量大于组合物的总大小或总重量的约1%(例如,约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约12%、约15%、约20%、约25%、约30%或更多)。在一些实施方案中,存在于组合物中的本公开化合物的总量大于组合物的总大小或总重量的约10%(例如,约12%、约15%、约20%、约25%、约30%或更多)。

[0655] 不受理论的束缚,本文所公开的组合物可以通过增加本公开的化合物对靶细胞(例如,癌症或纤维化细胞;与低氧环境有关的细胞)的定位和/或释放(例如,优先释放),或增加本公开化合物的半衰期中的一者或多者,从而导致所释放的本公开化合物在靶位点(例如,肿瘤或肝脏(例如,肝硬化细胞)处的明显更高量来提高本公开化合物的功效。因此,本文所公开的组合物在治疗上可以比游离化合物更有效(例如,由于靶组织中增强的药物吸收)和/或允许更低治疗剂量的本公开化合物,例如基本上不会损害靶组织处的所得药物浓度。在一些实施方案中,本文所公开的组合物可以减少与游离形式的化合物的全身施用有关的副作用。

[0656] 在一些实施方案中,将本公开的化合物以小于游离形式的所述化合物的剂量或量的剂量掺入组合物中以具有期望的效果(例如,期望的治疗效果)。在某些实施方案中,与游离化合物相比,所述组合物增加了递送至需要其的组织或细胞的本公开化合物的量,并减少暴露于非靶组织或细胞的本公开化合物的量。

[0657] 在另一方面,提供了试剂盒,其包含本公开化合物;或本文所述的药物组合物;和使用本公开化合物或药物组合物的说明书。

[0658] 在某些实施方案中,试剂盒的说明书还可以包括监管机构诸如美国食品和药物管理局(FDA)所要求的信息。在某些实施方案中,试剂盒中包括的信息为处方信息。在某些实施方案中,试剂盒和说明书用于递送本公开化合物。在某些实施方案中,试剂盒和说明书用于递送组合物。在某些实施方案中,试剂盒和说明书用于在有此需要的受试者中治疗癌症。在某些实施方案中,试剂盒和说明书用于抑制受试者或细胞中的信号传导途径。

[0659] 治疗和预防方法及用途

[0660] 本发明的一些方面涉及用于施用给有此需要的受试者的方法、用途、组合物和试剂盒。在一些实施方案中,受试者是患有、疑似患有或有发展疾病或障碍(例如,癌症)风险的受试者。如本文所用,“受试者”、“个体”和“患者”可以互换使用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物受试者,包括但不限于狗、猫、马、奶牛、猪、绵羊、山羊、鸡、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人受试者,诸如患者。人受试者可以是儿科或成人受试者。

[0661] 如本文所用,“治疗”包括改善、治愈、防止其恶化、减缓进展速度、防止障碍再次发生(即,防止复发)、或防止或减慢转移速率。组合物的有效量是指得到治疗效果的组合物的量。例如,在用于治疗受试者的癌症的方法或用途中,化学治疗剂的有效量是提供抗癌作用的任何量,诸如减少或防止癌细胞增殖或对癌细胞具有细胞毒性。

[0662] 本文所公开的方法和用途涉及将有效量的本公开的任何化合物或本文所述的组合物施用给患有增生性疾病的受试者。在一些实施方案中,增生性疾病是癌症。在一些实施方案中,增生性疾病是良性肿瘤。

[0663] 本文所公开的方法和用途涉及将有效量的本公开的任何化合物或本文所述的组合物施用给患有癌症或有患癌症风险的受试者。在一些实施方案中,癌症的特征在于癌症干细胞的存在。在一些实施方案中,癌症包括干细胞、涉及干细胞或与干细胞相关。在一些实施方案中,受试者已经或正在接受癌症疗法(例如化学治疗、免疫治疗、手术、放射)。可以由熟练从业者确定受试者是否被认为具有患诸如癌症的疾病或障碍的“风险”。

[0664] 在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌。结肠直肠癌是始于结肠或直肠的癌症。根据癌症发生的位置,这些癌症也可以称为结肠癌或直肠癌。结肠癌和直肠癌通常由于几个共同特征而被分组在一起。大多数结肠直肠癌开始于结肠或直肠内壁上的生长。结肠直肠癌(CRC)分型联合会根据基因表达数据将六个独立的分子分类系统统一为具有四个不同组的单一共识系统,称为共识分子亚型(CMS)。确定了CMS,并将其与表观基因组学、转录组学、微环境、遗传学、预后和临床特征相关联。CMS1亚型具有免疫原性和超突变性。CMS2肿瘤被WNT- β -连环蛋白途径激活,且通常与更高的总体存活率相关。CMS3以代谢癌表型为特征。CMS4癌症与最低存活率有关,并具有强大的间质基因特征。分子亚型CMS2和CMS4表现出最高水平的胚胎信号传导。¹¹

[0665] 在某些实施方案中,癌症是胃癌。胃癌是始于胃部的癌症。胃癌在多年间趋于缓慢发展。在真正的癌症发生之前,癌前变化通常出现在胃的内壁(粘膜)。这些早期变化很少引起症状,因此常常不被发现。胃癌的类型包括腺癌、淋巴瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、类癌瘤、鳞状细胞癌、小细胞癌和平滑肌肉瘤。癌症基因组图谱(TCGA)项目最近发现了胃癌的四种分子亚型:爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、微卫星不稳定性(MSI)、基因组稳定性(GS)和染色体不稳定性(CIN)。GS(基因组稳定性)和CIN(染色体不稳定性)分子亚型表现出最高水平的胚

胎信号传导,如通过对胃癌亚型中的基因表达模式的综合分析所测量。^{12,13}

[0666] 在某些实施方案中,已经向受试者施用另外的疗法。在某些实施方案中,进一步向受试者施用(共同施用)另外的疗法(例如,在施用本文所述的化合物或组合物之前、同时和/或之后)。另外的疗法不同于本文所述的化合物或组合物。在某些实施方案中,与在本文所述的方法或用途中与本文所述的化合物或组合物共同施用(例如,之前、同时和/或之后)相比,单独的另外的疗法是无效的或有效性较低。

[0667] 实现有效量所需的本公开化合物的确切量将根据例如受试者的种类、年龄和总体状况、副作用或病症的严重性、本公开的具体化合物的身份、施用模式等而随受试者变化。

[0668] 有效量可以包括在单剂量(例如,单次口服剂量)或多剂量(例如,多次口服剂量)中。在某些实施方案中,当将多剂量施用给受试者或应用于组织或细胞时,多剂量中的任何两个剂量包含不同或基本上相同量的本文所述的药剂。

[0669] 在某些实施方案中,当将多剂量施用给受试者或应用于组织或细胞时,将多剂量施用给受试者或将多剂量应用于组织或细胞的频率为一天三次剂量、一天两次剂量、一天一次剂量、每隔一天一次剂量、每三天一次剂量、每周一次剂量、每两周一次剂量、每三周一剂量或每四周一次剂量或更长时间。在某些实施方案中,当将多剂量施用给受试者或应用于组织或细胞时,多剂量的第一剂量与最后一个剂量之间的持续时间为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或是受试者、组织或细胞的寿命。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量与最后一个剂量之间的持续时间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量与最后一个剂量之间的持续时间为受试者、组织或细胞的寿命。

[0670] 本文所述的任何组合物可以治疗有效量施用。在一些实施方案中,所述方法和用途涉及施用包含本文所述的任何化合物的组合物以在受试者的特定部位实现所需量(例如,治疗有效量)的化合物。在一些实施方案中,所述方法和用途涉及施用包含本文所述的任何化合物的组合物以在受试者的肿瘤部位实现所需量(例如,治疗有效量)的化合物。

[0671] 可以适当地调整剂量以达到化合物的局部所需水平。

[0672] “剂量(dose)”和“剂量(dosage)”在本文中可互换使用。在一些实施方案中,施用给受试者的化合物的量为约0.1 μ g至1 μ g、0.001mg至0.01mg、0.01mg至0.1mg、0.1mg至1mg、1mg至3mg、3mg至10mg、10mg至30mg、30mg至100mg、100mg至300mg、300mg至1,000mg或1g至10g(含端点)本文所述的本公开化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括1mg至3mg(含端点)本文所述的本公开化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括3mg至10mg(含端点)本文所述的本公开化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括10mg至30mg(含端点)本文所述的本公开化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括30mg至100mg(含端点)本文所述的本公开化合物。

[0673] 在一些实施方案中,向受试者施用初始剂量的本文所述的任一种组合物,然后施用一个或多个另外剂量的本文所述的任一种组合物。在一些实施方案中,与一个或多个另外的剂量相比,初始剂量可以包含不同量的本文所述的任何化合物。在一些实施方案中,与一个或多个另外的剂量相比,初始剂量是更高的剂量(例如,包含更多的本文所述的任一种化合物)。

[0674] 如本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的组合物提供了指导。例如向儿童或

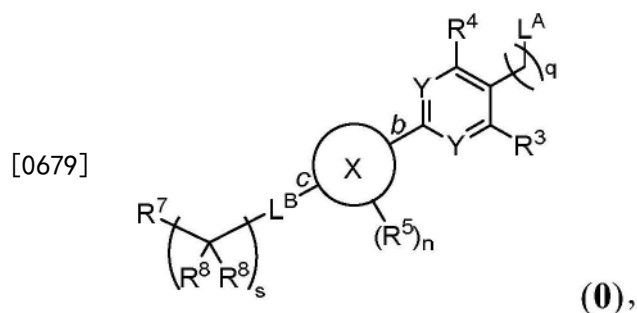
青少年施用的量可由医疗从业者或本领域技术人员确定,并且可低于向成年人施用的量或与向成年人施用的量相同。在某些实施方案中,本文所述的剂量是对体重为70kg的成年人的剂量。

[0675] 例如,可以通过测定一个或多个癌细胞的生长、复制、增殖、转移和/或基因表达谱来测量治疗癌症的功效。因此,有效量是临床医生认为在毒理学上可耐受但有效的量。

[0676] 不受特定理论的束缚,认为本文所公开的化合物诱导胚胎细胞和/或表现出胚胎细胞特征的细胞的分化。在一些实施方案中,本文所公开的方法和用途涉及向需要再生医学或再生疗法的受试者施用有效量的本文所述的任何组合物。在一些实施方案中,受试者需要恢复或改善功能障碍或受损的细胞、组织和/或器官的一种或多种生物学功能。在一些实施方案中,受试者需要组织工程化和器官再生。在一些实施方案中,本文所述的组合物再生或分化可能受损的细胞、组织和/或器官。在一些实施方案中,受试者经历了脑损伤(例如,脑组织或细胞的损伤或损害)和/或中枢神经系统的损伤(例如,中枢神经系统的组织或细胞的损伤或损害)并且需要修复所述组织或细胞。在一些实施方案中,受试者经历了心脏损伤(例如,心脏组织或细胞的损伤或损害),并且需要修复所述组织或细胞。

[0677] 在一些实施方案中,本文所述的任何组合物的施用是通过口服施用、静脉内施用(例如全身静脉内注射)、肠胃外施用、皮下施用、肌内施用、粘膜施用、经皮施用、皮内施用、阴道内施用、腹膜内施用、局部施用、鼻腔施用、颊部施用、舌下施用;通过经血液和/或淋巴供应的气管内区域施用、和/或直接施用到受累及的部位。

[0678] 本公开提供了用于治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0)化合物:



[0680] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0681] L^A 为 $-N(R^2)(L^1R^1)$ 或 $-C(=O)NR^1R^2$;

[0682] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[0683] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0684] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0685] R^2 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代

的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[0686] R³是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；


[0687] R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；


[0688] 或R²和R³与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基；


[0689] q为0或1；

[0690] Y的每个实例独立地为N或CR⁴；

[0691] R⁴的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0692]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

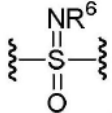
哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或；

[0693] 当 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时，键b和键c彼此呈间位或对位；

[0694] R⁵的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0695] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有R⁵与氮原子连接的情况；

[0696] L^B为-N(R⁶)L²-或-L²N(R⁶)-；

[0697] L²为-C(=O)-、或-S(=O)₂-；

[0698] 每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

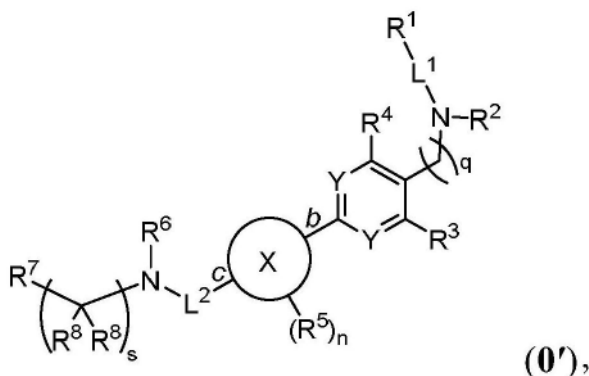
[0699] s是0或1；

[0700] R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0701] R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[0702] 在某些方面，本公开进一步提供了用于治疗癌症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0')化合物：

[0703]



[0704] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0705] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[0706] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0707] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0708] R^2 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0709] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0710] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;


[0711] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基;

[0712] q 为0或1;

[0713] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[0714] R^4 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0715] \textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

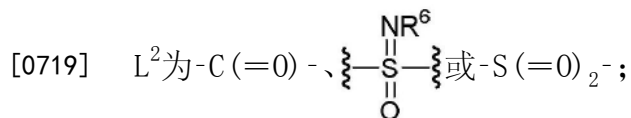
哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或 .

[0716] 当 \textcircled{X} 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时,键 b 和键 c 彼此呈间位或对位;

[0717] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[0718] 在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子

连接的情况；



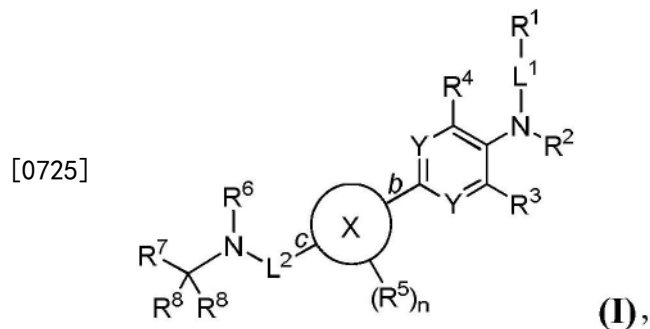
[0720] 每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[0721] s是0或1；

[0722] R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0723] R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[0724] 本公开还提供了用于治疗癌症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物：



[0726] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药，其中：

[0727] L¹是单键或-C(=O)-；

[0728] 当L¹为单键时，R¹为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0729] 当L¹为-C(=O)-时，R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0730] R²是氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基；



[0731] R³是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0732] R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；

[0733] 或R²和R³与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基；

[0734] Y的每个实例独立地为N或CR⁴；

[0735] R⁴的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[0736]  为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或;

[0737] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[0738] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[0739] 在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[0740] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

[0741] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[0742] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

[0743] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN。

[0744] 在治疗和预防方法的某些实施方案中:

[0745] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[0746] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0747] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[0748] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基;


[0749] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[0750] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[0751] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基;

[0752] Y的每个实例独立地为N或 CR^4 ;

[0753] R^4 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[0754]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基;

[0755] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[0756] R^5 的每个实例独立地是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[0757] 在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子

连接的情况；

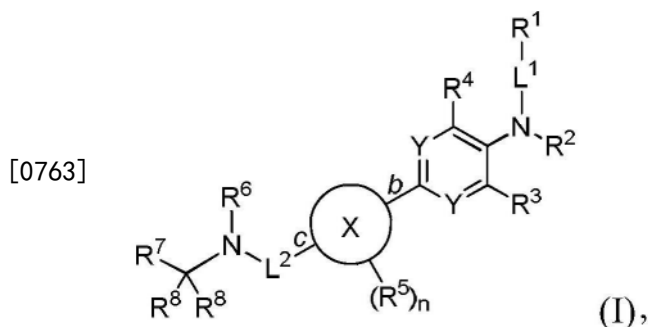
[0758] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0759] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[0760] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0761] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[0762] 在某些方面，本公开提供了一种治疗癌症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物：



[0764] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药，其中：

[0765] L^1 是单键或 $-C(=O)-$ ；

[0766] 当 L^1 为单键时， R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0767] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时， R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[0768] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基；

[0769] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[0770] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；

[0771] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基；

[0772] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ；

[0773] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[0774] X 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基；

[0775] 键b和键c彼此呈间位或对位；

[0776] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[0777] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有 R^5 与氮原子连接的情况；

[0778] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0779] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[0780] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[0781] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[0782] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中， L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^4 、Y、、

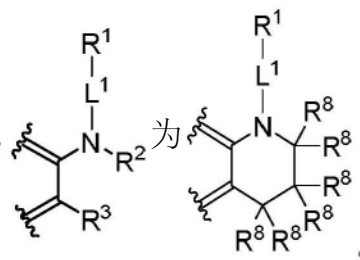
键b和键c、 R^5 、n、 L^2 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如化合物部分中所述。

[0783] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中，当 L^1 为单键时， R^1 为氢。在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中，当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时， R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基。在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中，当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时， R^1 为未被取代的 C_{1-6} 烷基（例如，Me或Et）。

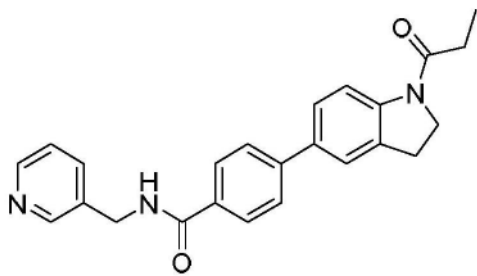
[0784] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中， R^3 为氢。

[0785] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中， R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的6元单环杂环基或杂芳基。在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中， R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成未被取代的6元单环杂环基。在治疗和预防方

法和用途部分的某些实施方案中，



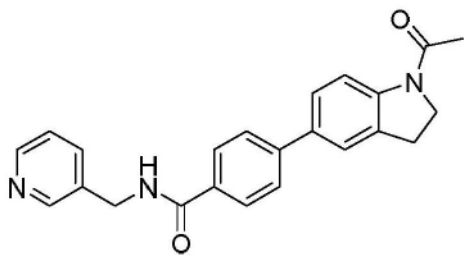
[0786] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中，式(I)化合物具有式



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、

共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0787] 在治疗和预防方法和用途部分的某些实施方案中，式(I)化合物具有式



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、

共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0788] 另外的方法

[0789] 本公开还提供了用于使细胞与有效量的本公开化合物接触的方法。本公开还提供了用于使细胞与有效量的本公开化合物接触的用途。

[0790] 在一些实施方案中,本文所述的任何化合物在体内例如在生物体中与细胞接触。在一些实施方案中,本文所述的任何化合物在体外例如在细胞培养物中与细胞接触。在一些实施方案中,本文所述的任何化合物与细胞离体接触,这意味着在接触之前将细胞从生物体中移出。对于本领域技术人员显而易见的是,术语细胞可用于指代单个细胞以及细胞群。在一些实施方案中,使细胞群与本文所述的任何化合物接触,以便再生或分化细胞群中的一个或多个细胞。在一些实施方案中,使细胞群与本文所述的任何化合物接触以用于个体化用药,例如用于诊断和/或治疗目的。

[0791] 通常,本领域已知的任何细胞均可用于本文所述的方法和用途。在一些实施方案中,细胞是细胞系的细胞。在一些实施方案中,细胞获自生物体,诸如受试者。在一些实施方案中,细胞是癌细胞(例如,癌症干细胞)。在一些实施方案中,细胞是干细胞。在一些实施方案中,细胞是胚胎干细胞。在一些实施方案中,细胞是诱导性多能干细胞。在一些实施方案中,细胞是神经细胞,诸如神经干细胞。在一些实施方案中,细胞是成体干细胞,诸如胃干细胞或肠干细胞。

[0792] 在一些实施方案中,所述方法和用途还包括抑制细胞生长。在其他实施方案中,所述方法和用途包括杀死细胞。在一些实施方案中,细胞是干细胞。在一些实施方案中,细胞选自自由癌症干细胞、胚胎干细胞、诱导性多能干细胞、神经干细胞或成体干细胞组成的群组。在某些实施方案中,细胞是癌症干细胞。在某些实施方案中,细胞是胚胎干细胞。在某些实施方案中,本公开提供了用有效量的本公开化合物抑制细胞生长和/或杀死细胞的方法和用途。在某些方面,抑制细胞生长和/或杀死细胞可用于治疗包括癌症的增生性疾病。

[0793] 在一些实施方案中,所述方法和用途还包括测量或评估细胞的一种或多种胚胎特性的水平。在一些实施方案中,在使细胞与本文所述的任何组合物接触后,评估细胞的一种或多种胚胎特性的水平。在一些实施方案中,将细胞与本文所述的任何组合物接触后的一种或多种胚胎特性的水平与参考样品中或细胞与组合物接触之前的一种或多种胚胎特性的水平进行比较。在一些实施方案中,使细胞与本文所述的任何组合物的接触降低了细胞的一种或多种胚胎特性。在一些方面,本文所述的方法和用途可用于确定细胞是否对用本文所述的组合物的治疗敏感。在一些实施方案中,如果在使细胞与本文所述的任何组合物接触后降低了一种或多种胚胎特性的水平,则确定该细胞对用该组合物的治疗是敏感的。在一些实施方案中,如果在使细胞与本文所述的任何组合物接触后降低了一种或多种胚胎特性的水平,则确定该组合物是用于与细胞相关的疾病或障碍的候选物。

[0794] 在一些实施方案中,本文所述的方法和用途可用于再生医学。在一些实施方案中,使细胞与本文所述的任何组合物接触以促进细胞的一种或多种胚胎特性的分化和/或丧失。在一些实施方案中,使细胞与本文所述的任何组合物接触以促进细胞的再生能力。在一些实施方案中,使细胞与本文所述的任何组合物的接触增强细胞的再生能力。在一些实施方案中,使细胞与本文所述的任何组合物的接触再生细胞群,诸如组织或器官。在一些实施方案中,可以将再生的细胞群(诸如组织或器官)施用于或植入受试者中。在一些实施方案中,受试者是从其获得细胞的相同受试者。在一些实施方案中,受试者是从其获得细胞的不同受试者(例如自体移植)。在一些实施方案中,受试者是从其获得细胞的不同受试者,但是属于相同物种(例如,同种异体移植)。在一些实施方案中,受试者是从其获得细胞的不同受试者,并且属于不同物种(例如异种移植)。

[0795] 实施例

[0796] 为了更充分地理解本公开,列出以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物、方法和用途,并且不以任何方式解释为限制其范围。

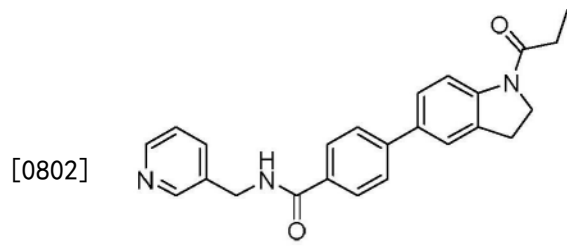
[0797] 实施例1. AGS细胞的动力学细胞活力

[0798] 将约50,000个AGS细胞接种到96孔板的每孔中的培养基中,该培养基含有NanoLuc荧光素酶和PROMEGA的RealTime Glo MT细胞活力测定试剂盒中提供的MT细胞活力底物。铺板后四小时,将细胞单独用DMSO(无药物处理)或降低浓度的本公开化合物处理以达到20、10、5和2.5 μ M的最终浓度。每16-20小时使用SynergyHTX读板仪以30毫秒积分测量发光单位(RLU)(参见图1)。

[0799] 实施例2. 人微阵列研究

[0800] 将AGS人胃腺癌细胞用化合物I-1或单独的DMSO(作为阴性对照)处理两天。两天后,一式两份地从化合物I-1处理的细胞和DMSO处理的细胞中分离RNA,并使用AFFYMETRIX CLARIOM S微阵列进行微阵列分析。数据表示为相对于化合物I-1处理的细胞的倍数变化,负值表示在化合物I-1处理的细胞中比在DMSO处理的细胞中更高的基因,而正值表示在DMSO处理的细胞中比在化合物I-1处理的细胞中更高的基因。对重复样品的值取平均值。包括其表达响应于化合物I-1向上或向下改变超过3倍的基因的数据。

[0801] 表1显示了用化合物I-1处理AGS人胃癌细胞系后上调的基因列表(如下所示)。负数表示药物治疗后的倍数上调。正数表示药物治疗后的倍数下调。总体而言,这些数据代表了肿瘤抑制基因的重新激活,以及肿瘤促进基因表达的下降。例如,DUSP10、NR1D1和Per1均显示出在防止失控细胞增殖方面具有肿瘤抑制活性,并且通过化合物I-1处理大大增加了这三种基因的表达。此外,Chac1、PCK2和SLC7A11均显示具有肿瘤促进活性,并与更危险和致命形式的癌症相关,并且这三种基因是此项分析中检测到的三种最强抑制的基因。数据中还有其他实例支持此模型,但整体模型是化合物I-1增加了肿瘤抑制基因的表达,并减少了肿瘤促进基因的表达。

**I-1**

[0803] 表1.

[0804]

基因符号	I-1 -倍数变化	基因符号	I-1 -倍数变化	基因符号	I-1 -倍数变化
DUSP10	-27.17	RHOV	-4.66	TKT	-3.56
NR1D1	-23.3	TIAL1	-4.62	SQSTM1	-3.5
AKR1C1	-16.86	PRSS22	-4.6	PADI1	-3.48
PER1; MIR6883	-16.75	EPHA4	-4.56	SUSD6	-3.48
ABHD4	-15.57	TMEM2	-4.49	DHCR24	-3.44
HMOX1	-14.23	LNX1	-4.32	TAF5	-3.41
FGA	-13.67	SQLE	-4.32	MTSS1L	-3.41
MICB	-12.71	SQSTM1	-4.27	NEURL3	-3.41
DBP	-10.5	AKR1B10	-4.25	SC5D	-3.39
HMGCS1	-9.9	UGDH	-4.16	RYBP	-3.38
MSMO1	-9.47	TNFSF13B	-4.12	F2RL1	-3.37
DHCR7	-8.77	FGG	-4.11	NFAT5	-3.32
AKR1C3	-8.57	CA5B	-4.1	PVRL4	-3.32
INSIG1	-8.5	CXCL17	-4.1	JAG1	-3.31
ACSS2	-8.4	LYPD3	-4.09	CSF1	-3.31
BHLHE40	-7.94	IL1RN	-4.04	OTUD1	-3.29
FDFT1	-7.56	OVOL1	-4.01	NSDHL	-3.29
ZNF114	-7.07	DNMBP	-4	ZSWIM6	-3.28
AKR1C2	-6.95	BCL2L11	-4	SPATA5	-3.26
ARHGEF3	-6.93	SAT2	-3.99	MID1	-3.25
PDGFRL	-6.65	MYLIP; MIR4639	-3.88	CBFA2T2	-3.24
RBM26	-6.5	FAM160A1	-3.86	LPIN1; MIR548S	-3.22
TEF	-6.45	TGFBR3	-3.86	OCLM	-3.22
HK1	-6.34	SEC24D	-3.84	GNE	-3.21
STK17B	-6.26	DNAJB5	-3.84	ILF2	-3.2
MXD1	-6.23	MVD	-3.82	PSCA	-3.18
ARRDC3	-5.99	RAB30	-3.82	GALM	-3.17
RASSF5	-5.9	PCDH7	-3.81	LEMD1	-3.16
FASN	-5.82	EYA3	-3.81	ANO6	-3.15
IDI1	-5.77	CDA	-3.79	AVPI1	-3.14
SLN	-5.63	KAT6B	-3.77	POLR2L	-3.14
CREBRF	-5.55	PGM2L1	-3.76	ZNRF3	-3.14
ACAT2	-5.41	CDC42EP4	-3.75	PLK2	-3.13
HSPA1A; HSPA1B	-5.34	PLPP3	-3.74	INPP5D	-3.12
RND1	-5.3	SLC25A25	-3.73	MVK	-3.11

基因符号	I-1 -倍数变化	基因符号	I-1 -倍数变化	基因符号	I-1 -倍数变化
EFNA1	-5.15	PIM1	-3.7	G6PD	-3.11
TMPRSS2	-5.06	EBP	-3.69	CDKN1A	-3.11
HSPA1B; HSPA1A	-5.04	CNNM2	-3.68	DNAJB4	-3.09
NFKBIA	-4.97	MICA	-3.66	PRDM1	-3.06
GRHL3	-4.96	LIPG	-3.65	AKR1B15	-3.05
NEU1	-4.89	OSGIN1	-3.63	REG1A	-3.05
SLC20A1	-4.87	YBX1	-3.62	MT1E	-3.03
SLC30A1	-4.84	RSRP1	-3.61	RRAGC	-3.01
GDF15	-4.83	JAK2	-3.6	NR1D2	-3.01
LY6D	-4.81	FAM46C	-3.6	BCL6	-3.01
HMGCR	-4.8	HHLA2	-3.59	TRIM24	-3.01
FAM46A	-4.76	CCNG2	-3.58	TMEM263	-3.01
CYP51A1	-4.74	GATSL2	-3.58	MT1L	-3
HSPB8	-4.71	PVRL1	-3.57	EDN2	-3

[0806] 表2显示了用化合物I-1治疗AGS人胃癌细胞系后下调的基因列表。

[0807] 表2.

基因符号	I-1 -倍数变化	基因符号	I-1 -倍数变化
STAMBPL1	3	PKDCC	3.89
NCOA5	3	ZCCHC8	3.9
FAM216A	3	PTER	3.93
NPIPA7; NPIPA8; PKD1P1	3.01	HIST2H4A; HIST2H4B	3.94
CDC7	3.01	RNF170; MIR4469	3.95
HIST1H4D	3.02	PTPRB	3.96
YAE1D1	3.02	STPG1	3.97
SLC38A1	3.03	EEF2KMT	4.01
HIST1H3A	3.04	GSTM4	4.02
REG4	3.04	SLC1A5	4.04
DEPTOR	3.05	ZC3H8	4.04
MINA	3.05	ZNF518A	4.12
RBBP9	3.05	RFXAP	4.14
HIST1H2BE	3.05	HIST2H3D	4.21
NPIPA2	3.06	BRCA1	4.22
LGALS4	3.06	PSPH	4.23
HIST1H2BK	3.06	HIST1H1C	4.26
CDX2	3.07	GTPBP2	4.3
CCDC138	3.07	C17orf80	4.3

[0809]

基因符号	I-1 -倍数 变化	基因符号	I-1 -倍数变 化	
HIST2H2AA4; HIST2H2AA3	3.08	RBCK1	4.36	
FAIM	3.09	S100P	4.36	
HIST1H2BB	3.09	FAM27E3	4.39	
HIST1H2BH	3.09	METTL4	4.39	
GRB10	3.1	C5orf28	4.4	
LMO4	3.1	PRIM1	4.42	
NEDD4	3.11	HIST1H3I	4.49	
AARS	3.12	SH2B3	4.5	
NPIPA5	3.15	IZUMO1	4.5	
CTNS	3.16	ZBED8	4.58	
KLHL5	3.17	HMMR	4.62	
NPIPA3	3.17	IFT88	4.63	
THOC1	3.18	MB21D2	4.66	
FAM86C1	3.18	CDH11	4.69	
MIR17HG; MIR18A; MIR19B1; MIR92A1	MIR17; MIR19A; MIR20A;	3.18	ARHGEF2	4.73
RASGRP3	3.19	IL20RB	4.75	
SLC7A1	3.19	ST6GALNAC3	4.78	
ZNF780B	3.19	HIST1H3D; HIST1H2AD	4.82	
ZNF780B	3.19	HIST1H2BJ	4.83	
NPIPA8	3.2	ZNF302	4.83	
NCOA7	3.2	FIGNL1	4.84	
HIST2H2AA3; HIST2H2AA4	3.2	WARS	4.85	
SYNPO	3.2	HIST1H1B	4.91	
RASIP1	3.21	JDP2	4.94	
SHMT2	3.22	BTC	5.04	
GARS	3.24	MAT2A	5.04	
HIST1H4H	3.25	HIST1H2AG	5.06	
GSTM2	3.25	HIST1H1D	5.18	
XPA	3.25	IGF2BP3	5.34	
DMBT1	3.25	SLC46A1	5.39	
MTHFD2	3.26	HIST1H2BL	5.51	
CEBPG	3.29	CARS	5.53	
IARS	3.29	HOXB9	5.66	
ZFAND1	3.29	HIST1H4A	5.75	
TMEM218	3.29	NUPR1	5.76	
ORAOV1	3.3	HIST1H2AI	5.81	
UNC93A	3.31	TUBE1	5.83	
CCDC125	3.31	MOCOS	5.87	
SETMAR	3.32	HIST1H2AE	5.92	
ERICH2	3.35	HIST1H3B	5.94	

基因符号	I-1 -倍数 变化	基因符号	I-1 -倍数变 化
PKD1; MIR6511B2; MIR6511B1	3.36	NOX1	6.01
DCLRE1A	3.36	SERPINB8	6.07
TADA2A	3.37	IFRD1	6.11
AKTIP	3.39	HIST1H3F	6.21
GEN1	3.39	ATF5; MIR4751	6.55
C12orf4	3.45	EIF4EBP1	6.66
FAM111B	3.46	HIST1H2AB	6.88
FUT1	3.48	HIST1H2AM; HIST1H3J	6.91
PDK1	3.5	SLC7A5	7.31
TSEN15	3.5	ASS1	7.34
XRCC2	3.5	CRNDE	7.6
HIST1H2AK	3.52	HIST1H3H	7.63
KIF21B	3.52	SLC6A9	7.78
FAM86B1	3.53	PSAT1	7.92
LYRM7	3.58	HIST1H2BI	8.02
IRAK1BP1	3.59	TNFRSF9	8.19
H1F0	3.59	SLC43A1	8.25
SLCO1B3	3.61	SLC1A4	8.26
WBP4	3.63	AJUBA	8.65
SLC16A4	3.65	HIST2H3A; HIST2H3C	8.95
KIF15	3.66	HIST1H3G	9.34
EFHC1	3.67	HIST2H3A	10.31
EXOSC8	3.68	TFF1	11.81
HAX1	3.68	CTH	12.23
C14orf79	3.68	HIST1H2BM	12.33
C4BPB	3.69	CYP1A1	12.34
GPX8	3.7	INHBE	12.74
FILIP1L	3.7	ASNS	12.78
HIST1H2AL; HIST1H2BN	3.72	DDIT4	14.73
PYROXD1	3.74	SLC7A11	15.27
PHLDB2; PLCXD2	3.75	PCK2	17.83
HIST1H1E	3.75	CHAC1	43.64
HIST1H2BF	3.75		
DDIT3	3.76		
PKD2	3.76		
HIST1H2AJ	3.77		
MARS; MIR6758	3.79		
HIST2H4B; HIST2H4A	3.79		
HIST1H2BG	3.8		
LRRC8D	3.82		

[0811] 实施例3.AGS细胞的动力学细胞活力

[0812] 测试了化合物I-1抑制12种另外的细胞系生长的能力,所述细胞系衍生自多种不同类型的人癌症。除了对胃腺癌和胃肠道间质细胞生长的有效抑制(实施例1中显示的胃腺

癌数据,表3中显示的胃肠道间质肿瘤数据)之外,化合物I-1还对非霍奇金淋巴瘤、小细胞肺癌、胰腺癌、胃肠道间质和卵巢腺癌细胞具有最有效的作用。示例性结果示于表3中。结果以IC₅₀值列出,IC₅₀值是导致癌细胞生长50%抑制的化合物I-1的最低浓度。

[0813] 表3.

细胞系	癌症类型	IC ₅₀ (μM)
IGROV-1	卵巢腺癌	4.54
NCI-H69	小细胞肺癌	1.50
RL	非霍奇金淋巴瘤	0.13
MCF-7	乳腺癌	6.00
Colo205	杜克氏D型结直肠腺癌	>10
DLD-1	杜克氏C型结直肠腺癌	>10
MiaPaca-2	胰腺癌	3.38
PC-3	前列腺癌	5.52
A549	肺腺癌	>10
CFPAC-1	胰腺癌	8.24
UACC-62	黑色素瘤	>10
A498	肾癌	>10
GIST T1	胃肠道间质瘤	0.98

[0815] 实施例4至10和11中使用的一般方法

[0816] 除非另外提供,否则根据本小节中描述的一般方法进行实施例4至10和11。

[0817] RT-qPCR

[0818] 将大约 2.5×10^5 个AGS细胞用单独的DMSO(无药物处理)或10μM化合物I-1的DMSO溶液处理4天。将细胞溶解,并且按照制造商的说明,使用Zymo的Quick RNA-Microprep提取RNA。使用MuLV逆转录酶(New England Biolabs,美国)对100ng RNA进行逆转录。使用2ul cDNA和来自NEB的Luna Universal qPCR Master Mix在StratageneMx 3005P中进行qPCR。

[0819] 肝细胞毒性测定

[0820] 灌注后之日,在96孔板中从XenoTech获得新鲜的原代CD-1小鼠肝细胞。使用OptiCulture肝细胞培养基在37°C下恢复24小时后,每天更换仅含有DMSO(无药物处理)或10μM化合物I-1的培养基,持续4天。按照制造商的说明,使用PROMEGA的CellTiter Glo 2.0试剂盒测量细胞活力。使用SynergyHTX读板仪,以1秒积分测量发光。

[0821] 动力学细胞活力

[0822] 将约50,000个AGS细胞接种到96孔板的每孔中的培养基中,该培养基含有NanoLuc荧光素酶和PROMEGA的RealTime Glo MT细胞活力测定试剂盒中提供的MT细胞活力底物。接种后四小时,将细胞单独用DMSO(无药物处理)或降低浓度的化合物I-1处理以达到20、10、5和2.5μM的终浓度。每16-20小时使用SynergyHTX读板仪以30毫秒积分测量发光单位(RLU)。

[0823] 吸收、分布、代谢和排泄(ADME)谱分析

[0824] 血浆稳定性。血浆稳定性通过QuintaraBio稳定性测定法,使用在DMSO溶液中提供的样品测定。简而言之,将最终浓度为1μM的化合物在小鼠血浆存在下于37°C下一式两份孵育。在四个不同的时间点,将包含内标物的300μL淬灭溶液(50%乙腈、50%甲醇和0.05%甲

酸,在37℃下温热)加到每个孔中。密封板,涡旋,并在4℃下以4000rpm离心15分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行LC/MS/MS分析。使用与Shimadzu LC-20AD LC泵系统连接的AB Sciex API 4000仪器在LC/MS/MS上分析所有样品。与0分钟对照反应孵育相比,将代谢程度计算为测试化合物的消失。计算化合物浓度的初始速率,并用于测定 $t_{1/2}$ 值。

[0825] 微粒体稳定性。微粒体稳定性通过QuintaraBio稳定性测定法,使用DMSO溶液中提供的样品测定。简而言之,该测定是在37℃下在96孔微量滴定板中进行的。孵育在含有3mM MgCl₂的100mM磷酸钾pH 7.4缓冲液中含有最终浓度为1μM测试化合物、0.5mg/mL肝微粒体蛋白和1mM NADPH和/或1mM尿苷5'-二磷酸-α-D-葡萄糖醛酸(UDPGA)(含丙甲甘肽)的反应混合物(25μL)。在每个时间点(0.25、0.5、1、2、4、6、8和24分钟)下,将150μL含内标物的淬灭溶液(100%乙腈和0.1%甲酸)转移到各孔中。将板密封并在4℃下以4000rpm离心15分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行LC/MS/MS分析。使用与Shimadzu LC-20AD LC泵系统连接的AB Sciex API 4000仪器在LC/MS/MS上分析所有样品。与0分钟时间孵育相比,将代谢程度计算为测试化合物的消失。计算化合物浓度的初始速率,并用于测定 $t_{1/2}$ 值,然后计算固有清除率 $CL_{int} = (0.693) (1/t_{1/2} (\text{min})) (\text{g肝脏/kg体重}) (\text{mL孵育/mg微粒体蛋白}) (45\text{mg微粒体蛋白/g肝脏重量})$ 。

[0826] 动力学溶解度。溶解度通过QuintaraBio溶解度测定法,使用DMSO溶液中提供的样品测定。简而言之,将10mM化合物I-1用适当量的缓冲液(PBS, pH 7.4)稀释,并通过摇动1.5小时来混合,然后真空过滤。随后通过具有UV检测的反相HPLC分析样品。通过参照通过溶解在100%DMSO中的药物的系列稀释构建的三点标准曲线来完成定量。

[0827] 药代动力学谱

[0828] 使用新鲜制备的制剂,在雄性CD1小鼠(n=3)中口服灌胃100mg/kg后,确定化合物I-1的药代动力学谱。在给药后15分钟、30分钟以及1、2、4、6、8和24小时,从跖背静脉收集约0.025mL血液。通过LC/MS/MS方法分析药物的血浆浓度。

[0829] 最大耐受剂量研究

[0830] 使用新鲜制备的制剂,在雌性BALB/c裸小鼠中口服灌胃媒介物对照(n=3)或化合物I-1(n=9)后,测定化合物I-1的最大耐受剂量分布。连续5天给动物服用50mg/kg(n=3)、25mg/kg(n=3)或12mg/kg(n=3),然后再连续5天进行临床观察。

[0831] 实施例4.

[0832] 将AGS胃癌细胞用单独的DMSO(无药物处理)或化合物I-1以10μM处理4天。分离RNA并通过RT-qPCR测量oct4 RNA水平。示例性结果示于图2中。

[0833] 实施例5.

[0834] 将AGS胃癌细胞用单独的DMSO(无药物处理)或10μM化合物I-1处理4天。分离RNA并通过RT-qPCR测量nanog RNA水平。示例性结果示于图3中。

[0835] 实施例6.

[0836] 将正常的健康小鼠肝细胞用单独的DMSO(无药物处理)或10μM化合物I-1处理4天。使用CELLTITER GLO试剂测量细胞健康状况,该试剂提供发光读数作为总ATP浓度的量度。示例性结果示于图4中。

[0837] 实施例7.

[0838] 将AGS胃癌细胞用单独的DMSO(无药物处理)或各种浓度的化合物I-1(包括2.5M、

5M、10M、和20M处理4天。使用REALTIME-GLO MT细胞活力测定法测量细胞健康状况和复制，该测定提供了发光读数作为细胞数量和健康状况的量度。示例性结果示于图5中。

[0839] 实施例8.

[0840] 测量化合物I-1的选定化学性质。在pH 1.2或7.4下在水溶液中测量溶解度。小鼠肝微粒体稳定性以测量的半衰期($t_{1/2}$,以分钟计)列出,而血浆稳定性以化合物I-1在小鼠血浆中4小时后保留的百分比列出。示例性结果示于图6中。

[0841] 实施例9.

[0842] 以100mg/kg单次P0(口服)注射小鼠后,在24小时内测量血浆中化合物I-1的浓度。示例性结果示于图7中。半衰期约为6小时。

[0843] 实施例10.

[0844] 将裸BALB/c小鼠每天一次(口服)用媒介物对照或50mg/kg化合物I-1、25mg/kg化合物I-1或12.5mg/kg化合物I-1处理5天,3只小鼠用媒介物对照,而3只小鼠用化合物I-1。监测小鼠共10天,并测量其体重以评估总体健康状况。示例性结果示于图8中。

[0845] 实施例11. AGS细胞的动力学细胞活力

[0846] 测试了化合物I-1抑制11种另外的细胞系生长的能力,所述细胞系衍生自多种不同类型的人癌症。示例性结果示于表4中。结果以 IC_{50} 值列出, IC_{50} 值是导致癌细胞生长50%抑制的化合物I-1的最低浓度。

[0847] 表4.

细胞系	癌症类型	IC_{50} (μ M)
SW620	结肠	2.79
MM.1R	造血-B 细胞骨髓瘤	5.44
Ramos (RA 1)	造血-伯基特 B 细胞淋巴瘤	3.41
SU-DHL-10	造血-大 B 细胞淋巴瘤	2.61
HepG2	肝	4.02
NCI-H520	NSCLC	3.66
RL95-2	子宫/子宫内膜	2.5
Thp1	血红素(急性单核细胞白血病)	5.17
NALM-6	血红素(B 细胞前体白血病, ALL)	0.675

细胞系	癌症类型	IC_{50} (μ M)
Raji	血红素(伯基特淋巴瘤)	2.52
SR	血红素(大细胞免疫母细胞性淋巴瘤-B 或 T 细胞来源不明)	0.489

[0850] 实施例12. 示例性化合物的制备

[0851] 化合物I-152、I-156、I-157、I-160、I-168、I-171、I-174、I-175、I-176、I-178、I-179、I-180和I-181是通过商业供应商购买的。

[0852] 下列LC-MS方法(分析)用于制备化合物I-215、I-224、I-225、I-227、I-228、I-230、I-231、I-232、I-241、I-246、I-248、I-252、I-257、I-258、I-260、I-263、I-264、I-271、I-272、I-284、I-285和I-296。

[0853] 方法1(LC-MS) 2min_low_3_97_BEH:LC/MS系统:Acquity UPLC结合SQD质谱仪;柱:

Acquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填料直径);流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;1.5min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;1.9min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;2.0min 97%A,3%B,流率0.05ml/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;紫外线检测:210nm至350nm;MS条件:电离模式:交替扫描正负电喷雾(ES+/ES-);扫描范围:100至1000AMU。

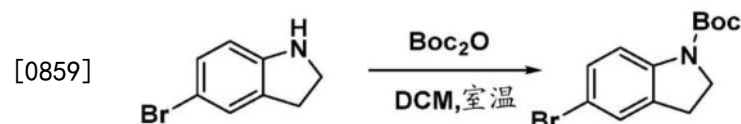
[0854] 方法2(LC-MS):2min_high_3_97_BEH:LC/MS系统:Acquity UPLC结合SQD质谱仪;柱:Acquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填料直径);流动相A:10mM碳酸氢铵水溶液(用氨水调节至pH 10),流动相B:乙腈梯度:0.0min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;1.5min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;1.9min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;2.0min 97%A,3%B,流率0.05ml/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;紫外线检测:210nm至350nm;MS条件:电离模式:交替扫描正负电喷雾(ES+/ES-);扫描范围:100至1500AMU。

[0855] 方法5(LC-MS):12min_low_3_97_BEH:LC/MS系统:Acquity UPLC结合SQD质谱仪;柱:Acquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填料直径);流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液;梯度:0.0min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;1.5min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;11.5min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;12.0min 97%A,3%B,流率0.05ml/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;紫外线检测:210nm至350nm;MS条件:电离模式:交替扫描正负电喷雾(ES+/ES-);扫描范围:100至1500AMU。

[0856] 方法6(LC-MS):12min_high_3_97_BEH:LC/MS系统:Acquity UPLC结合SQD质谱仪;柱:Acquity UPLC BEH C18(50mm x 2.1mm内径,1.7 μ m填料直径);流动相A:10mM碳酸氢铵水溶液(用氨水调节至pH 10),流动相B:乙腈;梯度:0.0min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;1.5min 97%A,3%B,流率0.9ml/min;11.5min 3%A,97%B,流率0.9ml/min;12.0min 97%A,3%B,流率0.05ml/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;紫外线检测:210nm至350nm;MS条件:电离模式:交替扫描正负电喷雾(ES+/ES-);扫描范围:100至1500AMU。

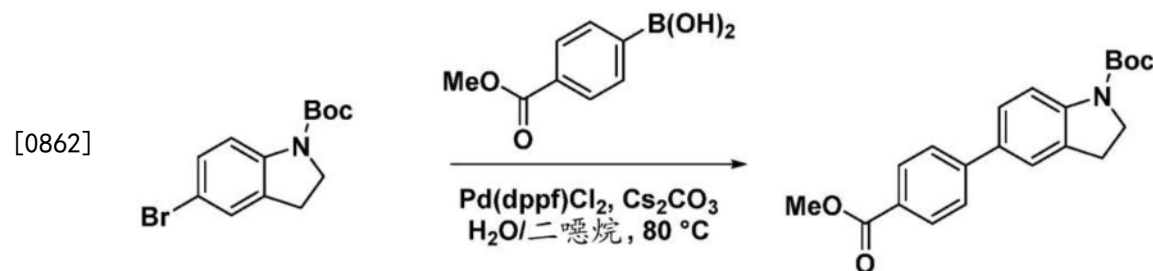
[0857] 合成4-(1-乙酰吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(化合物I-42)

[0858] 5-溴吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



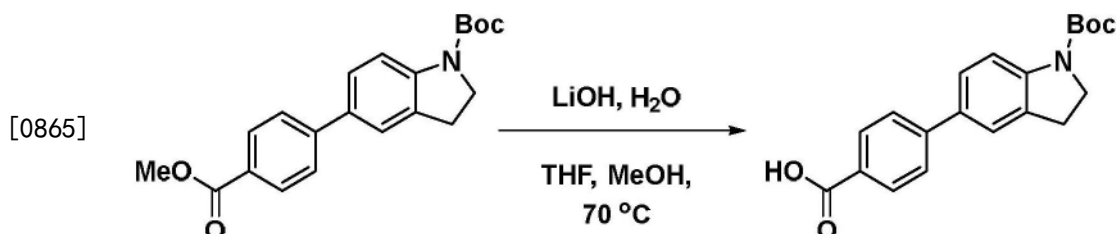
[0860] 工序A:向5-溴吡啶(10.0g,50.8mmol)在DCM(80mL)中的混合物中加入二碳酸二叔丁酯(11.2g,51.3mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h并真空浓缩,得到黄色油状的5-溴吡啶-1-甲酸叔丁酯(18.0g,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M)⁺=297.12/299.33。

[0861] 5-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



[0863] 工序B:向5-溴吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(18.0g,50.8mmol)在二噁烷/H₂O(135mL)中的混合物中加入(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(13.2g,76.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂(4.2g,5.1mmol)和Cs₂CO₃(49.4g,152mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌20h,然后用DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(PE/EA4:1,v/v)纯化残余物,得到黄色固体状的5-(4-(甲氧基羰基)苯基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(11.2g,62%)。LC-MS(ESI):m/z(M-56)⁺=298.14。

[0864] 4-(1-(叔丁氧基羰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



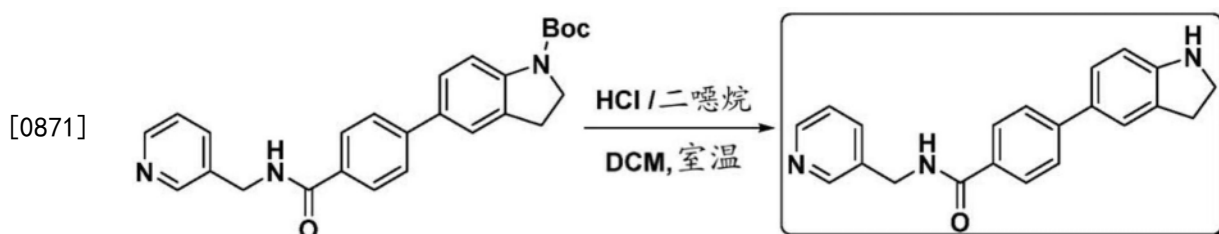
[0866] 工序C:向5-(4-(甲氧基羰基)苯基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(5.0g,14.2mmol)在MeOH/THF 1:1(60mL)中的混合物中添加LiOH(1N,30ml)。将反应混合物在70℃下搅拌3小时。然后将其真空浓缩,并用HCl水溶液(1N)酸化。过滤后,将固体干燥,得到白色固体状的4-(1-(叔丁氧基羰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸(5.6g,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M-56)⁺=284.09。

[0867] 5-(4-((吡啶-3-基甲基)氨基甲酰基)苯基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的制备



[0869] 工序D:向4-(1-(叔丁氧基羰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸(3.0g,8.8mmol)在DMF中的混合物中加入吡啶-3-基甲胺(1.1g,10.6mmol)、HATU(5.0g,13.2mmol)和DIPEA(3.4g,26.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20小时。然后将其用DCM稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(DCM/MeOH 9:1,v/v),得到固体状的5-(4-((吡啶-3-基甲基)氨基甲酰基)苯基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(3.2g,85%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=430.28。

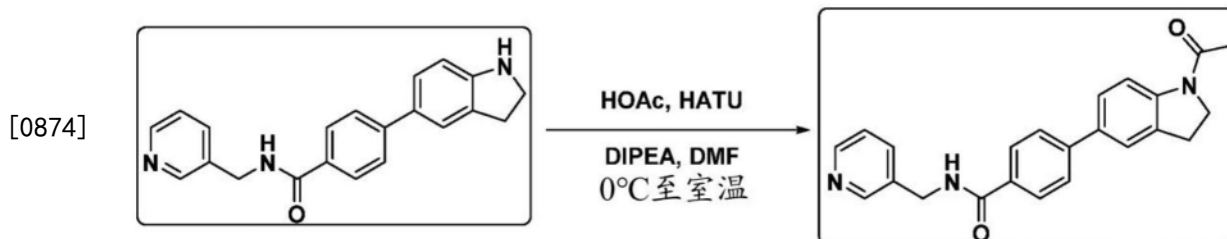
[0870] 4-(吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备



[0872] 工序E:向5-(4-((吡啶-3-基甲基)氨基甲酰基)苯基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(2.0g,4.7mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入HCl的二噁烷溶液(4N,20mL)。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后减压浓缩,得到红色固体(2.4g)。将残余物(100mg)通过制备型HPLC

纯化 (C18, 40-100% MeCN 在具有 0.1% 甲酸的 H₂O 中的溶液), 得到白色固体状的 4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺 (27mg, 35%)。

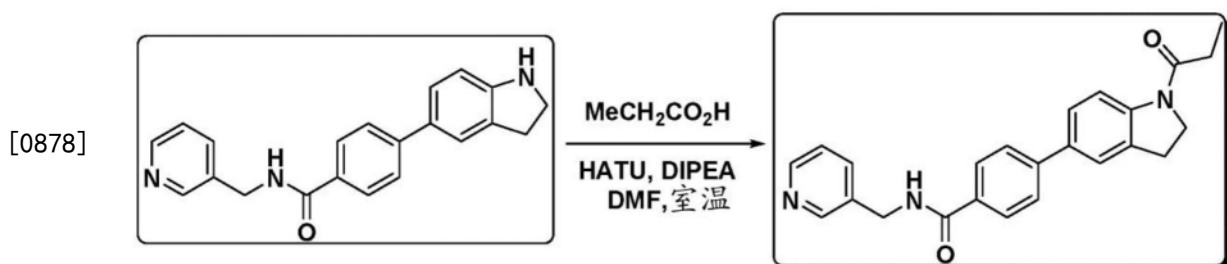
[0873] 4-(1-乙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺的制备 (化合物 I-42)



[0875] 按照工序 D, 从 4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺 (200mg, 0.5mmol) 和 HOAc (36mg, 0.6mmol) 开始。在这种情况下, 在 0°C 下加入试剂, 并使反应混合物升温至室温。分离出白色固体状的 (1-乙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺 (47mg, 25%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ = 372.21。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.15-8.06 (m, J=8.4Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, J=8.4Hz, 2H), 7.78-7.71 (m, J=9.0, 5.1Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, J=8.4Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.14 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。

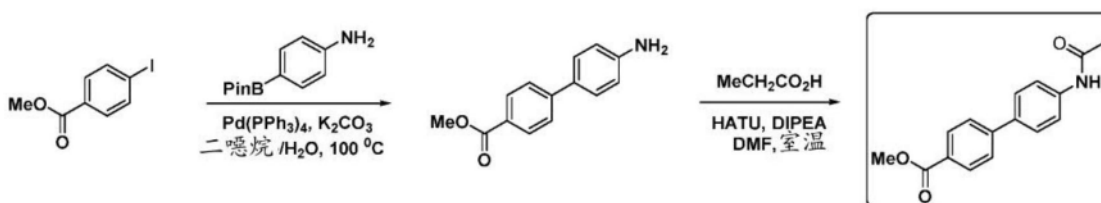
[0876] 4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺的合成 (化合物 I-43)

[0877] 3.4.1 4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺的制备 (化合物 I-43)

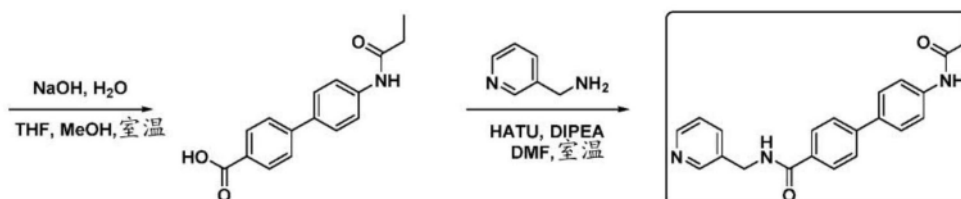


[0879] 按照一般工序 D, 从 4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺 (1.5g, 5.0mmol) 和丙酸 (340mg, 6.0mmol) 开始, 分离出白色固体状的 4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基) 苯甲酰胺 (690mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ = 386.23。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17-9.09 (m, J=5.9Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.47 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.22-8.11 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 5.2Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 4.52 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.12 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0880] 4'-丙酰胺基-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成 (化合物 I-44)



[0881]



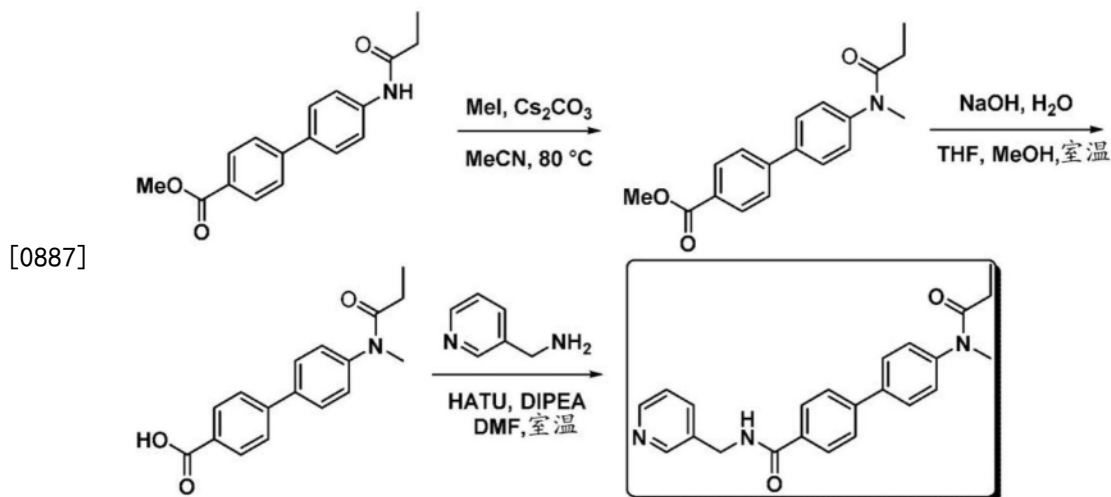
[0882] 向4-碘苯甲酸甲酯(3.0g, 11.5mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(3.03g, 13.8mmol)和 K_2CO_3 (3.2g, 23.0mmol)在二噁烷/ H_2O (25/5mL)中的溶液中一次性加入 $Pd(PPh_3)_4$ (1.33g, 1.15mmol)。将混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌10小时。然后将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(2.5g, 定量产率),LC-MS(ESI): m/z (M+H) $^+$ =220.19。

[0883] 按照一般工序D,从4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(2.4g, 10.6mmol)和丙酸(1.18g, 15.9mmol)开始,分离出白色固体状的4'-丙酰胺基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(2.1g, 70%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)=284.14。

[0884] 向4'-丙酰胺基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(200mg, 0.7mmol)在MeOH/THF(2/2mL)中的溶液中添加NaOH(3.5mL, 3.5mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。用4N HCl酸化并用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4'-丙酰胺基-[1,1'-联苯]-4-甲酸(150mg, 79%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)=270.09。

[0885] 化合物I-44是按照一般工序D,从4'-丙酰胺基-[1,1'-联苯]-4-甲酸(150mg, 0.56mmol)和吡啶-3-基甲胺(91mg, 0.84mmol)开始来制备。通过制备型HPLC纯化,得到白色固体状的4'-丙酰胺基-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(32mg, 16%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H) $^+$ =360.25。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.00(s, 1H), 9.13(t, J=5.9Hz, 1H), 8.57(d, J=1.5Hz, 1H), 8.47(dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81-7.65(m, 7H), 7.40-7.33(m, 1H), 4.52(d, J=5.8Hz, 2H), 2.35(q, J=7.5Hz, 2H), 1.10(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0886] 4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-45)

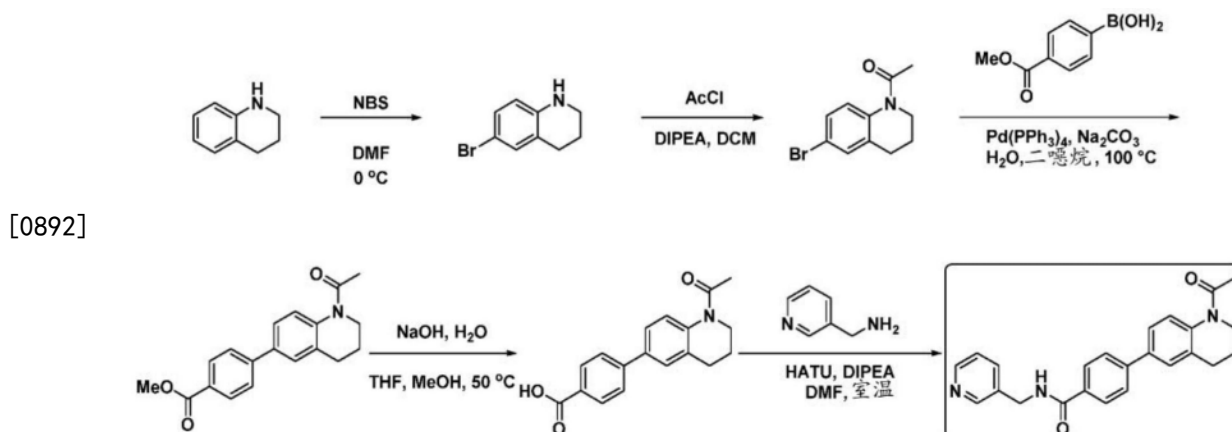


[0888] 向4'-丙酰胺基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(500mg, 1.77mmol)和 Cs_2CO_3 (1.36g, 3.54mmol)在MeCN(10mL)中的溶液中一次性加入MeI(0.22mL, 3.54mmol)。将混合物在80°C下搅拌10小时。然后将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(475mg, 90%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H) $^+$ =298.14。

[0889] 向4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(200mg, 0.68mmol)在MeOH/THF(2/2mL)中的溶液中一次性加入NaOH(3.4mL, 3.4mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。然后将其用4N HCl酸化并用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(140mg, 73%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H) $^+$ =284.14。

[0890] 按照一般工序D,从4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(140mg, 0.50mmol)和吡啶-3-基甲胺(82mg, 0.75)开始,分离出白色固体状的4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(30mg, 16%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H) $^+$ =374.30。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17(t, 1H), 8.58(s, 1H), 8.47(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.90-7.66(m, 5H), 7.44(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.31(m, 1H), 4.53(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.20(s, 3H), 2.32-1.89(m, 2H), 0.95(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0891] 4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-46)



[0893] 向1,2,3,4-四氢喹啉(2.0g, 15.0mmol)在DMF(20mL)中的溶液中一次性加入NBS

(2.67g, 15.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。然后将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过快速色谱法纯化,得到黄色油状的6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉(3.1g, 97%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) = 212.08/214.08。

[0894] 在0℃下,向6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉(13.1g, 14.6mmol)和DIPEA(6.5mL, 36.5mmol)在DCM(30mL)中的溶液中一次性加入AcCl(1.72g, 21.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后用水淬灭。将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到浅黄色油状的1-(6-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙-1-酮(3.33g, 90%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H)⁺ = 254.06/256.06。

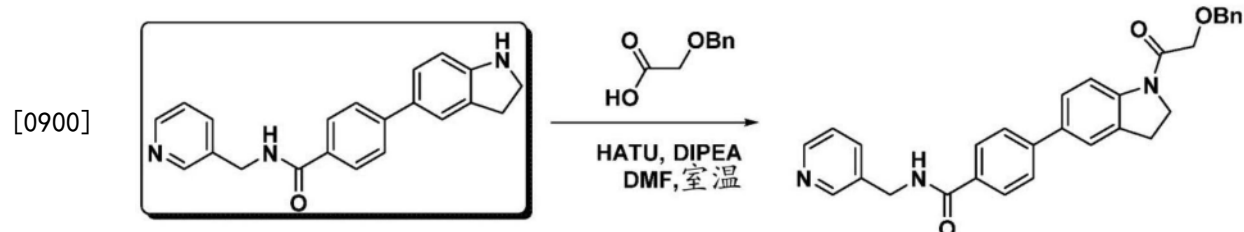
[0895] 向1-(6-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙-1-酮(1.0g, 4.0mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1.08g, 6.0mmol)和Na₂CO₃(850mg, 8.0mmol)在二噁烷/H₂O(10/2mL)中的溶液中添加Pd(PPh₃)₄(466mg, 0.4mmol)。将混合物在100℃下搅拌10小时。然后将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)苯甲酸甲酯(1.25g, 100%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H)⁺ = 310.13。

[0896] 工序F:向4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)苯甲酸甲酯(500mg, 1.62mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入NaOH(2.1mL, 8.1mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时,用HCl(4N)酸化,然后用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)苯甲酸(445mg, 93%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H)⁺ = 296.15。

[0897] 按照一般工序D,从4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)苯甲酸(150mg, 0.51mmol)和吡啶-3-基甲胺(66mg, 0.61mmol)开始,分离出白色固体状的4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(53mg, 27%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H)⁺ = 386.25。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.17(t, J=5.9Hz, 1H), 8.51(d, J=5.5Hz, 2H), 8.00(d, J=8.3Hz, 2H), 7.80(d, J=8.3Hz, 2H), 7.66-7.48(m, 3H), 7.32(d, J=5.5Hz, 2H), 4.52(d, J=5.8Hz, 2H), 3.71(t, J=6.3Hz, 2H), 2.80(t, J=6.5Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.94-1.87(m, 2H)。

[0898] 4-(1-(2-羟基乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-47)

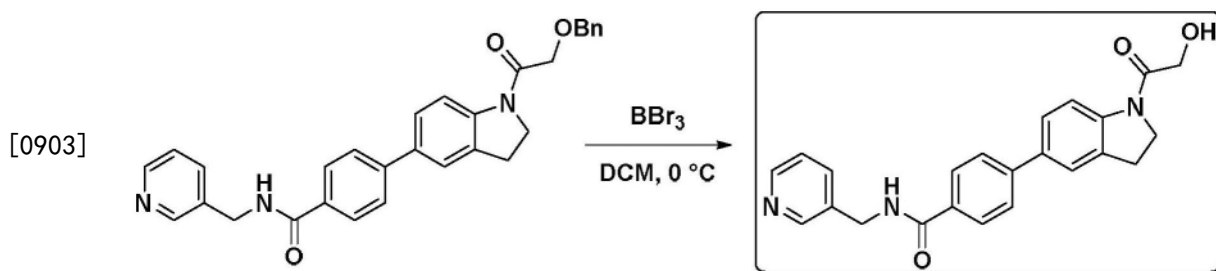
[0899] 4-(1-(2-(苄氧基)乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备



[0901] 按照一般工序D,从4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(150mg, 0.45mmol)和2-(苄氧基)乙酸(60mg, 0.54mmol)开始,得到白色固体状的4-(1-(2-(苄氧基)乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(140mg, 65%)。LC-MS (ESI) :m/z (M-56)⁺ = 478.32。

[0902] 4-(1-(2-羟基乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合

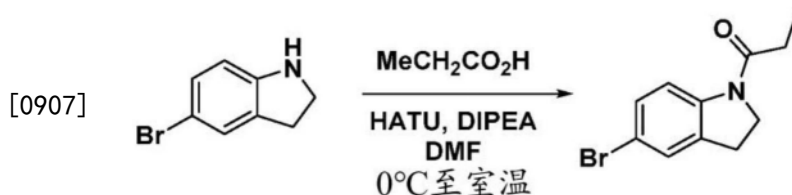
物I-47)



[0904] 向4-(1-(2-(苄氧基)乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(100mg, 0.209mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入 BBr_3 (262mg, 1.05mmol)。将反应混合物在 N_2 下在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌2h。用 NaHCO_3 水溶液淬灭后,将混合物用DCM萃取,并用盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(C_{18} , 40-100% MeCN在具有0.1%甲酸的 H_2O 中的溶液),得到白色固体状的4-(1-(2-羟基乙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(15mg, 18%)。LC-MS (ESI): m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 388.61。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J=4.7$, 1.4Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.65 (s, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=7.7$, 4.8Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.52 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.22 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

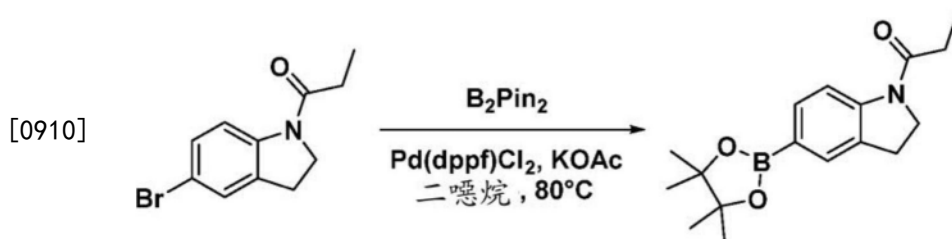
[0905] 4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺的合成(化合物I-48)

[0906] 1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1-酮的制备



[0908] 按照一般工序D,从5-溴吡啶(3.0g, 15.2mmol)和丙酸(1.37g, 18.3mmol)开始。在这种情况下,在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下添加试剂,将反应混合物温热至室温。分离出白色固体状的1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1-酮(3.0g, 78%)。LC-MS (ESI): m/z (M) $^+$ = 253.01, 255.52。

[0909] 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮的制备



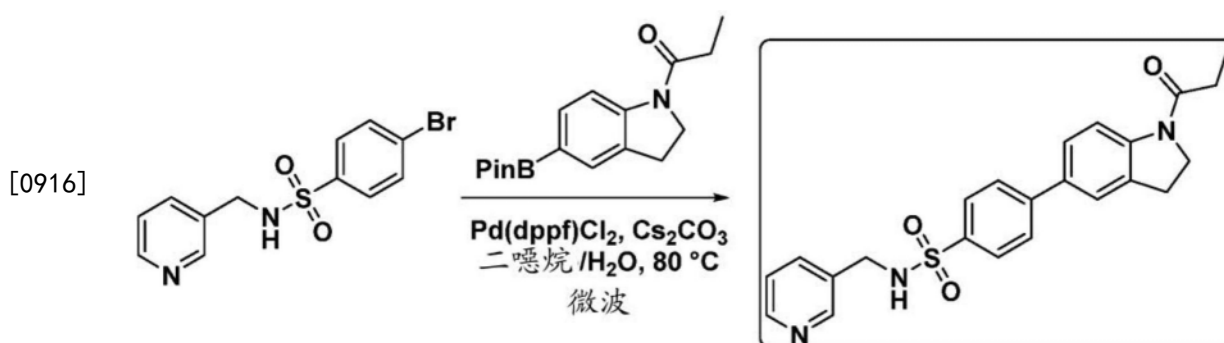
[0911] 工序G:向1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1-酮(1.5g, 5.9mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物中加入 B_2Pin_2 (1.65g, 6.5mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (240mg, 0.3mmol)和 KOAc (1.7g, 17.7mmol)。将反应混合物在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌20小时。然后将其用DCM稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法($\text{PE}/\text{EA}4:1$, v/v)纯化残余物,得到黄色固体状的1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮(800mg, 45%)。LC-MS (ESI): m/z ($\text{M}-56$) $^+$ = 254.20。

[0912] 4-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺的制备



[0914] 向4-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺(200mg,0.783mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入吡啶-3-基甲胺(92.9mg,0.861mmol)和DIPEA(303.1mg,2.349mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将其用水淬灭,用盐水洗涤,并用EA萃取。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(PE/EA4:1,v/v)纯化残余物,得到黄色固体状的4-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺(140mg,55%)。LC-MS(ESI): $m/z(M)^+=326.02, 328.33$ 。

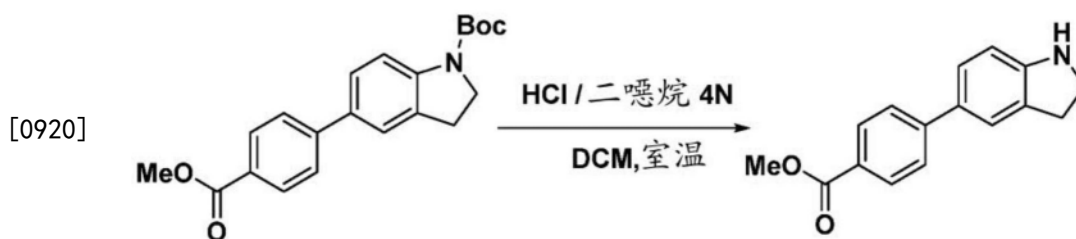
[0915] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺的制备(化合物I-48)



[0917] 按照工序B,从4-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺(100mg,0.31mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚啉-1-基)丙-1-酮开始。在这种情况下,将反应混合物在微波中于 80°C 下搅拌1h。通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的 H_2O 中的溶液)纯化,得到白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯磺酰胺(18mg,13%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=422.23$ 。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47-8.40(m,2H),8.31-8.25(m, $J=15.9\text{Hz}$,1H),8.21-8.13(m, $J=8.3\text{Hz}$,1H),7.83(s,4H),7.68-7.61(m, $J=11.3,3.2\text{Hz}$,2H),7.59-7.54(m, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.32-7.27(m, $J=7.8,4.8\text{Hz}$,1H),4.15(t, $J=8.5\text{Hz}$,2H),4.07(d, $J=3.5\text{Hz}$,2H),3.23(t, $J=8.4\text{Hz}$,3H),2.50-2.46(m,2H),1.09(t, $J=7.3\text{Hz}$,3H)。

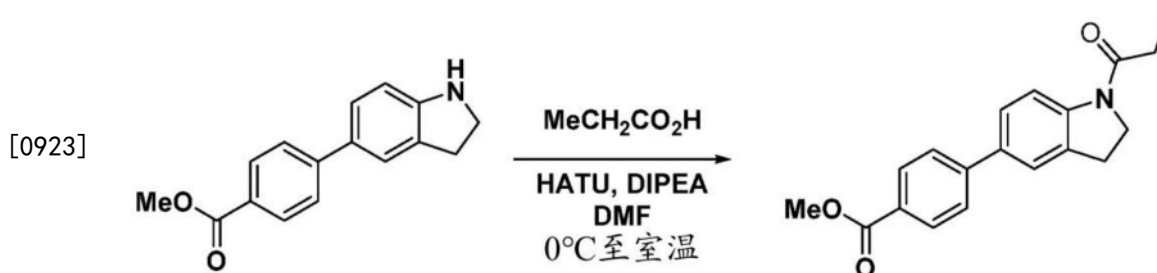
[0918] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-49)

[0919] 4-(吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



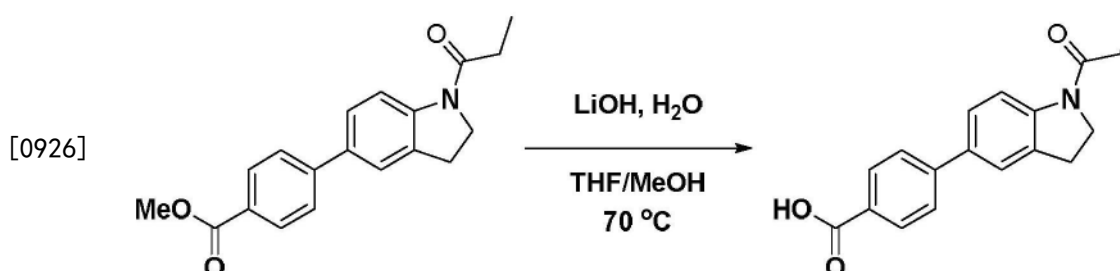
[0921] 按照工序E,获得固体状的4-(吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(1.5g,95%)。LC-MS(ESI): $m/z(M-56)^+=254.14$ 。

[0922] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



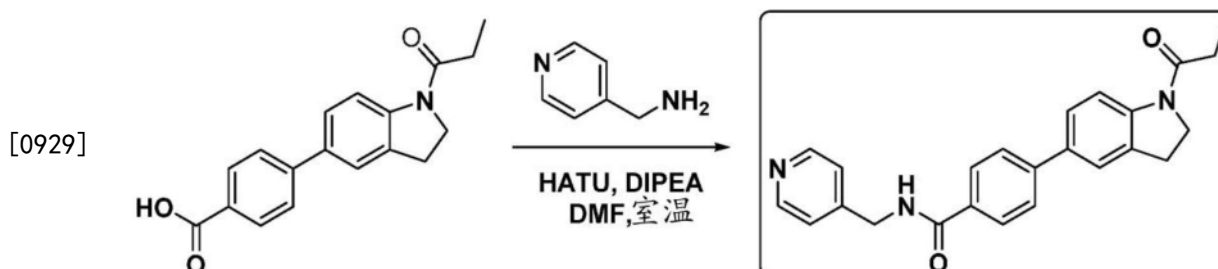
[0924] 按照一般工序D,从4-(吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(4.8g,19.0mmol)和丙酸(1.7g,22.7mmol)开始。在这种情况下,在0°C下添加试剂,将反应混合物温热至室温。分离出固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(4.4g,75%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=310.14。

[0925] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



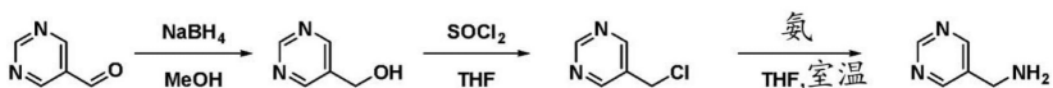
[0927] 按照工序C,由4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(1.8g,5.8mmol)获得白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(中间体B)(1.3g,76%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=296.09。

[0928] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-49)



[0930] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和吡啶-4-基甲胺(44mg,0.41mmol)开始,分离出白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲酰胺(70mg,53%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=386.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.16(t,J=6.0Hz,1H),8.55-8.45(m,J=4.5,1.6Hz,2H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),8.02-7.93(m,J=8.5Hz,2H),7.81-7.73(m,J=8.5Hz,2H),7.64(s,1H),7.60-7.54(m,J=8.4Hz,1H),7.32(d,J=5.9Hz,2H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.21(t,J=8.4Hz,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[0931] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(嘧啶-5-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-51)



[0932]



[0933] 在0℃下,向吡啶-5-甲醛(500mg,4.6mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中一次性加入NaBH₄(262mg,6.9mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后将其用盐水洗涤并用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到白色固体状的吡啶-5-基甲醇(456mg,89%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)=111.13。

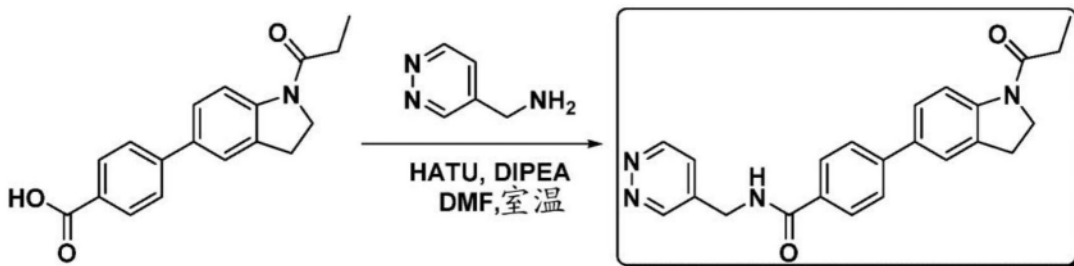
[0934] 在0℃下,向吡啶-5-基甲醇(410mg,3.7mmol)在THF(10mL)中的溶液中一次性加入SOCl₂(1.33g,11.1mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后将其用Na₂CO₃淬灭,将混合物用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到白色固体状的5-(氯甲基)吡啶(456mg,95%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)=129.02/131.07。

[0935] 向5-(氯甲基)吡啶(200mg,1.56mmol)在THF中的溶液中加入NH₃·H₂O(4mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟。然后浓缩反应混合物,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的(吡啶-5-基)甲胺(130mg,38%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)=110.13。

[0936] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(238mg,0.8mmol)和吡啶-5-基甲胺(130mg,1.2mmol)开始,分离出白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-5-基)苯甲酰胺(38mg,12%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)=387.24。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.21-9.06(m,2H),8.80(s,2H),8.16(d,J=6.2Hz,1H),7.95(d,J=6.6Hz,2H),7.76(d,J=6.4Hz,2H),7.67-7.52(m,2H),4.61-4.48(m,2H),4.19-4.06(m,2H),3.28-3.14(m,2H),2.50-2.39(m,2H),1.13-1.02(m,3H)。

[0937] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-52)

[0938]



[0939] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(106mg,0.36mmol)和吡啶-4-基甲胺(50mg,0.33mmol)开始,分离出白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(59mg,42%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=387.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.29-9.24(m,1H),9.22(s,1H),9.16(dd,J=5.3,1.0Hz,1H),8.20-8.13(m,1H),8.01-7.96(m,2H),7.80-7.75(m,2H),7.64(s,1H),7.60-7.54(m,2H),4.55(d,J=5.8Hz,

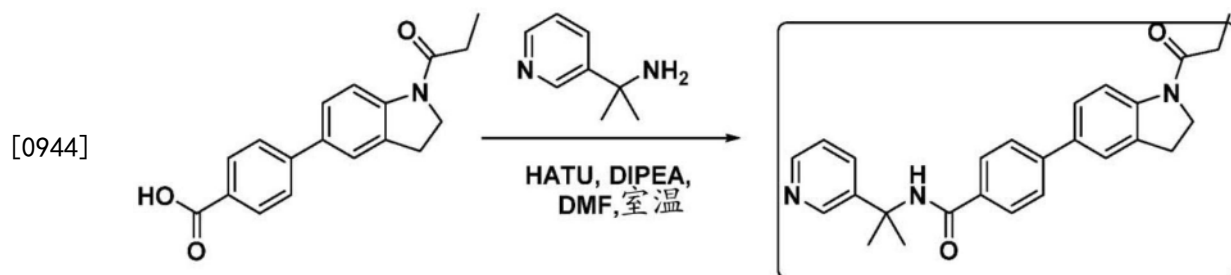
2H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.3Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0940] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(1-(吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺的合成(化合物I-57)



[0942] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和1-(吡啶-3-基)乙-1-胺(38mg,0.31mmol)开始,分离出白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(1-(吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺(50mg,40%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)⁺=400.20。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.90(d,J=7.8Hz,1H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),8.45(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.83-7.78(m,1H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.39-7.34(m,1H),5.26-5.18(m,1H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.21(t,J=8.3Hz,2H),2.50-2.44(m,2H),1.53(d,J=7.1Hz,3H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

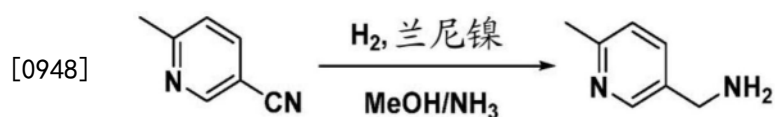
[0943] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(2-(吡啶-3-基)丙-2-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-58)



[0945] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(80mg,0.271mmol)和2-(吡啶-3-基)丙-2-胺(40mg,0.298)开始,分离出白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(2-(吡啶-3-基)丙-2-基)苯甲酰胺(63mg,56%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)⁺=414.32。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.62(d,J=2.2Hz,1H),8.56(s,1H),8.39(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.77-7.71(m,3H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.33-7.29(m,1H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.21(t,J=8.5Hz,2H),2.50-2.46(m,2H),1.71(s,6H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[0946] N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-59)

[0947] (6-甲基吡啶-3-基)甲胺的制备



[0949] 工序H:向6-甲基烟腈(300mg,2.54mmol)在MeOH/NH₃(7N,10mL)中的混合物中加入

兰尼镍 (50mg)。将反应混合物在室温下在 H_2 下搅拌3h。然后将其过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到黄色油状的6-甲基吡啶-3-基)甲胺(280mg,90%)。LC-MS (ESI): $m/z (M+1)^+ = 123.30$ 。

[0950] N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-59)



[0952] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和(6-甲基吡啶-3-基)甲胺(50mg,0.41mmol)开始,分离出白色固体状的N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺(50mg,36%)。LC-MS (ESI): $m/z (M+H)^+ = 400.32$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

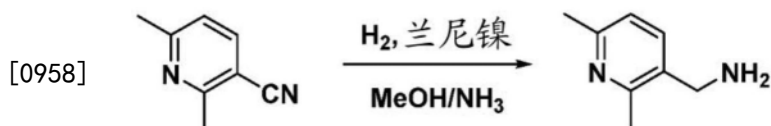
[0953] N-((2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-60)

[0954] 2,6-二甲基烟腈的制备



[0956] 工序I:向3-溴-2,6-二甲基吡啶(500mg,2.69mmol)在DMF(5mL)中的混合物中加入CuCN(480mg,5.38mmol)。将反应混合物在150℃下搅拌12小时。然后将其用DCM稀释并用 NH_4Cl 水溶液(85%)/ $NH_3 \cdot H_2O$ (15%)、水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 10:1, v/v)纯化,得到黄色固体状的2,6-二甲基烟腈(210mg,59%)。LC-MS (ESI): $m/z (M+1)^+ = 133.17$ 。

[0957] (2,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺的制备



[0959] 按照工序H,由2,6-二甲基烟腈(100mg,0.176mmol)获得黄色油状的(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺(60mg,58%)。LC-MS (ESI): $m/z (M+1)^+ = 137.20$ 。

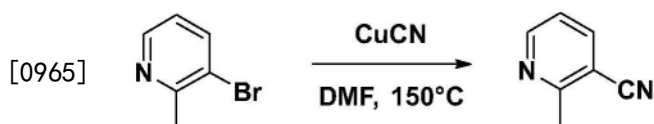
[0960] N-((2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-60)



[0962] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和(2,6-二甲基吡啶-3-基)甲胺(50mg,0.41mmol)开始,分离出白色固体状的N-((2,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(41mg,29%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+H$)⁺=414.32。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.96(t,J=5.5Hz,1H),8.18-8.14(m,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.04(d,J=7.7Hz,1H),4.44(d,J=5.5Hz,2H),4.13(t,J=8.4Hz,2H),3.21(t,J=8.4Hz,2H),2.50-2.45(m,5H),2.39(s,3H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。

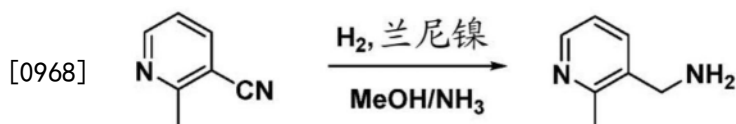
[0963] N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-61)

[0964] 2-甲基烟腈的制备



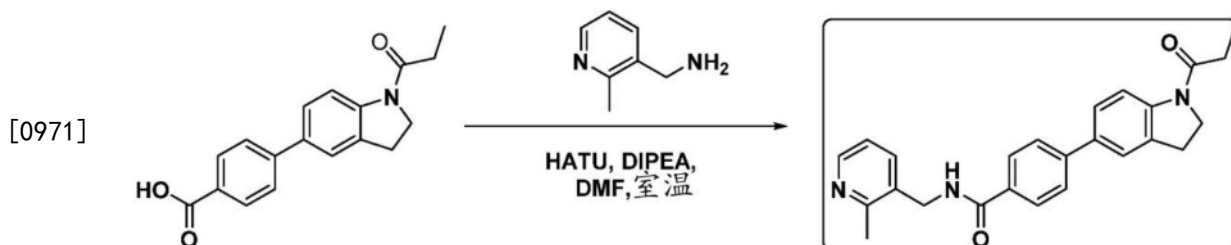
[0966] 按照工序I,由3-溴-2-甲基吡啶(500mg,2.9mmol)获得黄色固体状的2-甲基烟腈(110mg,32%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)⁺=119.20。

[0967] (2-甲基吡啶-3-基)甲胺的制备



[0969] 按照工序H:由2-甲基烟腈(100mg,0.85mmol)获得黄色固体状的(2-甲基吡啶-3-基)甲胺(80mg,77%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)⁺=123.71。

[0970] N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-61)

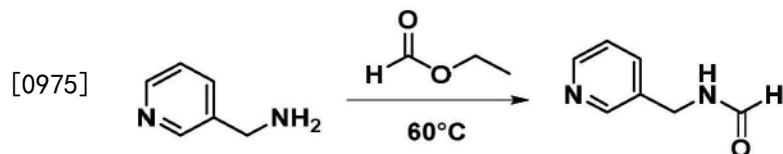


[0972] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(145mg,0.49mmol)和(2-甲基吡啶-3-基)甲胺(60mg,0.49mmol)开始,得到白色固体状的N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(41mg,29%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+H$)⁺=400.31。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.02(t,J=5.6Hz,1H),8.33(d,J=3.9Hz,1H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,2H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.65-7.52(m,3H),7.20(dd,J=7.5,

4.9Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.3Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (t, 2H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H)。

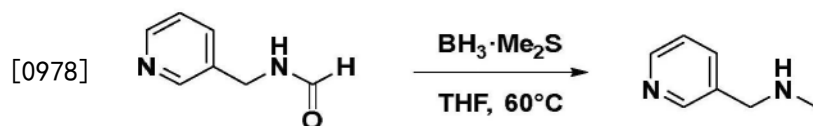
[0973] N-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物 I-62)

[0974] N-(吡啶-3-基甲基)甲酰胺的制备



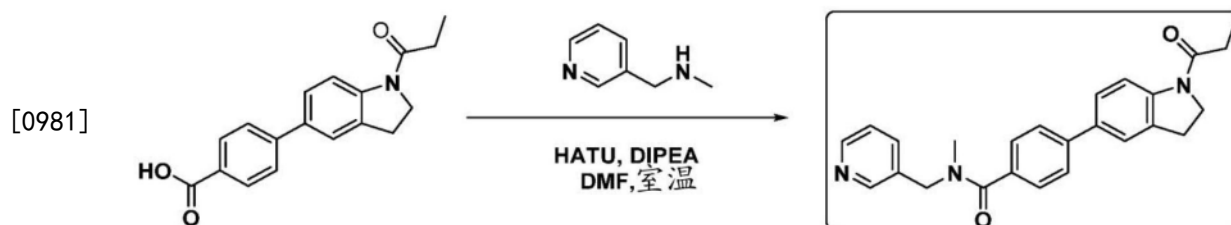
[0976] 将吡啶-3-基甲胺(1.0g, 9.2mmol)在甲酸乙酯(10mL)中的混合物在60°C下搅拌4h。然后将其减压浓缩,得到无色油状的N-(吡啶-3-基甲基)甲酰胺(1.0g, 79%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1)⁺ = 137.06。

[0977] N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺的制备



[0979] 向N-(吡啶-3-基甲基)甲酰胺(500mg, 3.6mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入BH₃·MeS的THF溶液(10N, 3mL)。将反应混合物在60°C下搅拌4小时。然后将其用DCM稀释并用NH₄Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(C18, 40-100% MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化,得到黄色油状的N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺(600mg, 定量产率)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ = 151.31。

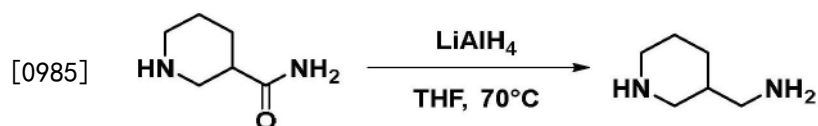
[0980] N-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物 I-62)



[0982] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸(100mg, 0.34mmol)和N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺(62mg, 0.41mmol)开始,得到黄色固体状的N-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(36mg, 26%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ = 400.31。
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.68 (m, 2H), 8.44-8.25 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.66-7.47 (m, 4H), 4.89-4.71 (m, 2H), 4.13 (t, J=8.2Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H)。

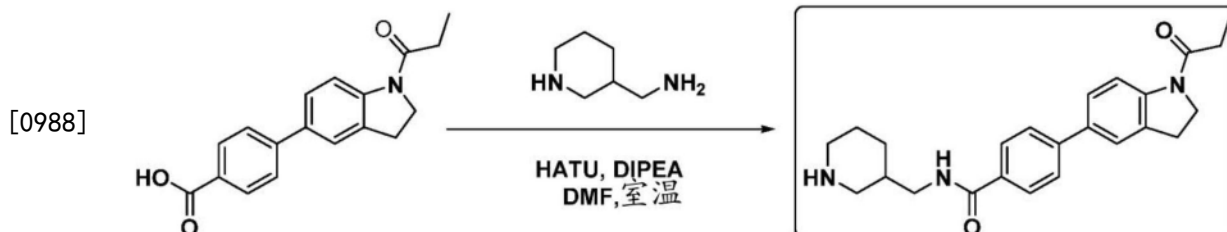
[0983] N-(哌啶-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物 I-63)

[0984] 哌啶-3-基甲胺的制备



[0986] 在0℃下,向4-哌啶-3-甲酰胺(500mg,3.9mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入LiAlH₄(300mg,7.8mmol)。然后将反应混合物在70℃下搅拌12h。加入水(0.3mL),然后加入NaOH(10%,0.3mL)。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,得到无色油状的哌啶-3-基甲胺(200mg,44%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=115.20。

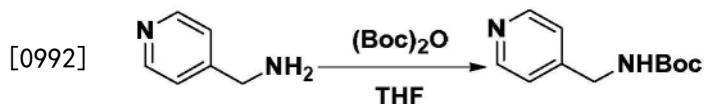
[0987] N-(哌啶-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-63)



[0989] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和哌啶-3-基甲胺(43mg,0.38mmol)开始,分离出白色固体状的N-(哌啶-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酰胺(31mg,23%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=392.33。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.15(d,J=8.3Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.72(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.21(t,J=8.4Hz,2H),3.12(t,J=6.3Hz,2H),2.96-2.90(m,1H),2.86-2.80(m,1H),2.48-2.40(m,3H),2.24-2.16(m,1H),1.79-1.26(m,6H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

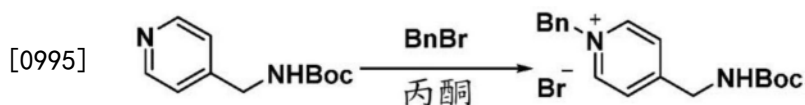
[0990] 4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-((1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-69)

[0991] (吡啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备



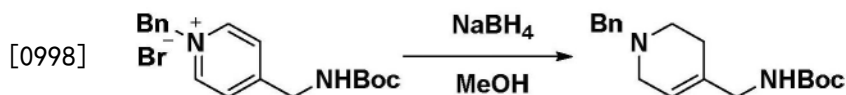
[0993] 向吡啶-4-基甲胺(1.0g,9.3mmol)在THF(30mL)中的混合物中加入二碳酸二叔丁酯(2.1g,9.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌10小时。然后真空浓缩,得到无色油状的(吡啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(粗产物1.9g,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=209.33。

[0994] 1-苄基-4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物的制备



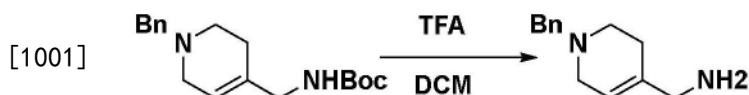
[0996] 向(吡啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g,9.3mmol)在丙酮(40mL)中的混合物中加入BnBr溶液(2.4g,14.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。然后将其用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到蓝色油状的1-苄基-4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物(粗产物2.5g,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=299.24。

[0997] ((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备



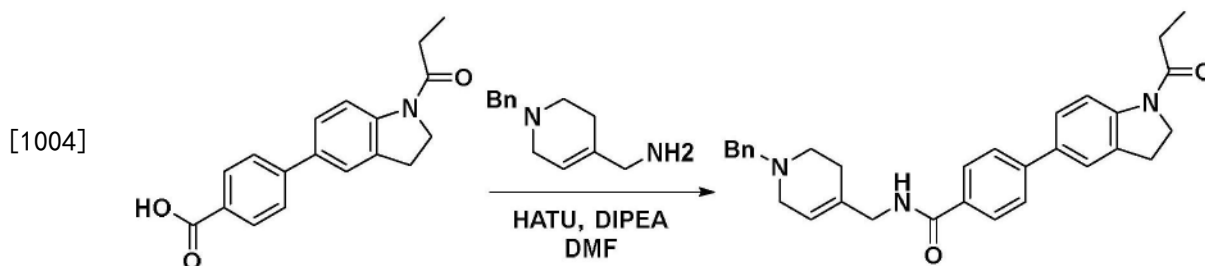
[0999] 在0℃下,向-苄基-4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-1-鎊溴化物(粗产物2.5g,9.3mmol)在MeOH(15mL)中的混合物中加入NaBH₄(1.0g,21.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时。然后将其用EA稀释,并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 3:1,v/v)纯化,得到黄色油状的((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.7g,60%)。LC-MS(ESI):m/z(M-56)⁺=304.29。

[1000] (1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲胺的制备



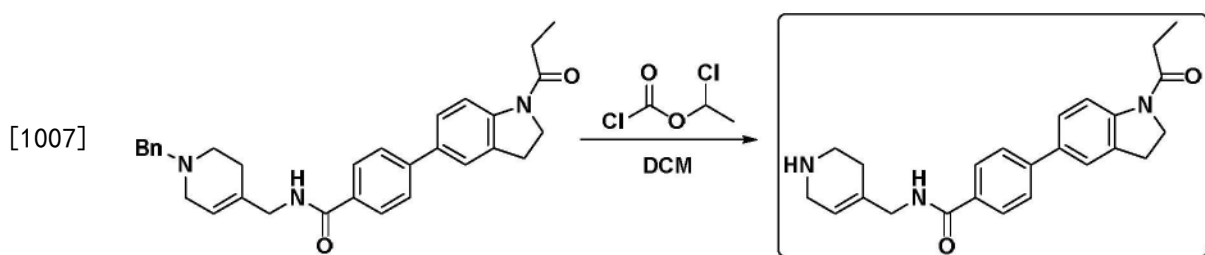
[1002] 向((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.66mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加TFA(5mL),然后将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物真空浓缩,得到紫色固体状的(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲胺(粗产物250mg,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=204.50。

[1003] N-((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备



[1005] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(233mg,0.79mmol)和(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲胺(粗产物250mg,0.66mmol)开始,得到固体状的N-((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(230mg,72%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=480.30。

[1006] 单甲酸酯4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-((1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-69的单甲酸酯)

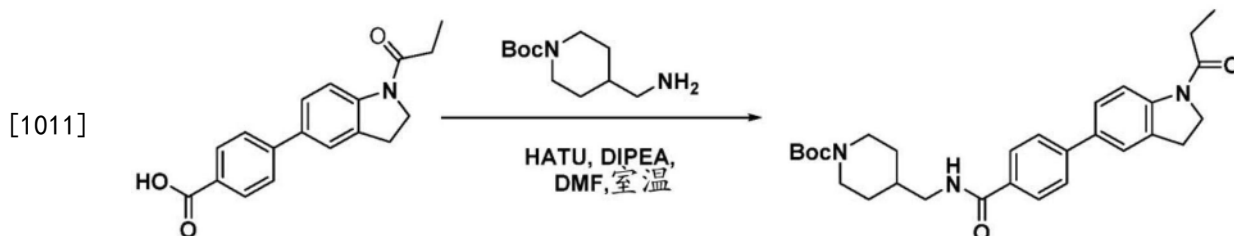


[1008] 向N-((1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(100mg,0.21mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入1-氯乙基氯甲酸酯(44mg,0.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的水中的溶液)纯化,得到白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-((1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(11mg,13%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=390.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.74(t,J=5.8Hz,1H),8.39(s,1H),

8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (t, J=8.3Hz, 2H), 3.02 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

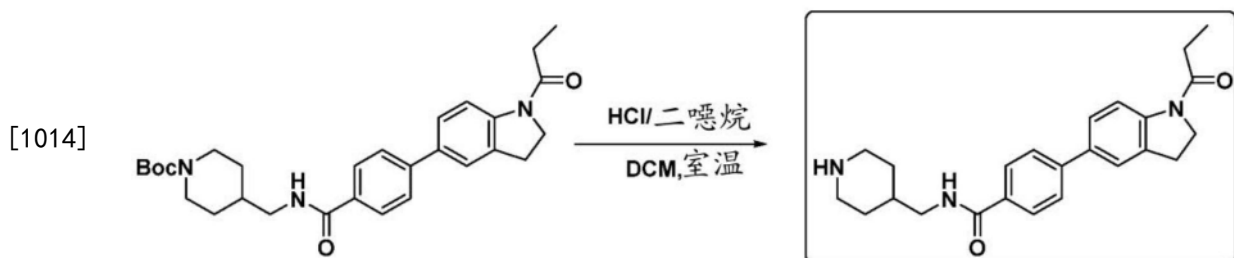
[1009] N-(哌啶-4-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-70)

[1010] 4-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



[1012] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(120mg,0.41mmol)和4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(105mg,0.49mmol)开始,获得白色固体状的4-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,99%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=436.36。

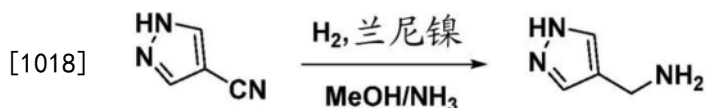
[1013] N-(哌啶-4-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-70)



[1015] 按照工序E,从4-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.40mmol)开始。通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化,得到白色固体状的N-(哌啶-4-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(76mg,48%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=392.31。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.56(t,J=5.8Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),4.13(t,J=8.5Hz,3H),3.24-3.13(m,6H),2.69(t,J=11.4Hz,2H),2.49-2.46(m,2H),1.77-1.72(m,3H),1.33-1.25(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[1016] N-((1H-吡唑-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-72)

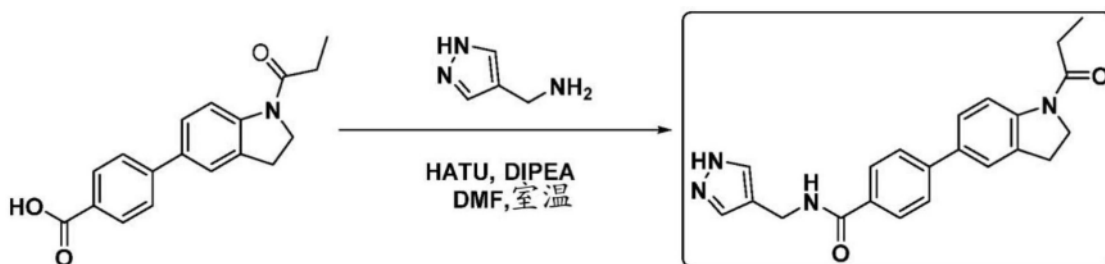
[1017] (1H-吡唑-4-基)甲胺的制备



[1019] 按照工序H,从1H-吡唑-4-腈(100mg,0.93mmol)获得黄色油状的(1H-吡唑-4-基)甲胺(60mg,66%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=98.20。

[1020] N-((1H-吡唑-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-72)

[1021]

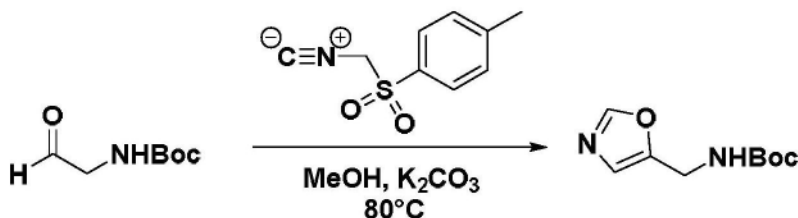


[1022] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酸(182mg,0.62mmol)和(1H-吡唑-4-基)甲胺(60mg,0.62mmol)开始,获得白色固体状的N-((1H-吡唑-4-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺(28mg,16%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺=375.30。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.66(s,1H),8.82(t,J=5.7Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.92(d,J=8.5Hz,2H),7.72(d,J=8.5Hz,2H),7.66-7.47(m,4H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),4.12(t,J=8.5Hz,2H),3.20(t,J=8.3Hz,2H),2.50-2.45(m,2H),1.07(t,J=7.3Hz,3H)。

[1023] 4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)-N-((1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-73)

[1024] (噁唑-5-基甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1025]



[1026] 向(吡啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,1.26mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中加入K₂CO₃(521mg,3.77mmol)和1-((异氰基甲基)磺酰基)-4-甲基苯(250mg,1.26mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌2小时。然后将其用EA稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到无色油状的(噁唑-5-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(粗产物80g,64%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1)⁺=199.20

[1027] 噁唑-5-基甲胺盐酸盐的制备

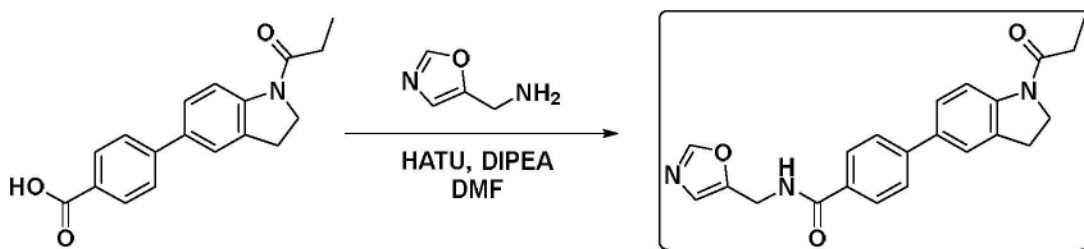
[1028]



[1029] 按照工序E,从(噁唑-5-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)开始,得到黄色固体状的噁唑-5-基甲胺盐酸盐(粗产物40mg,定量产率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1)⁺99.20。

[1030] N-(噁唑-5-基甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-73)

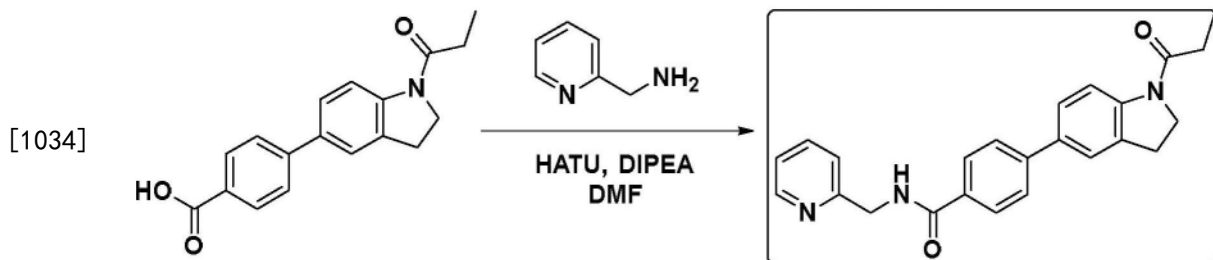
[1031]



[1032] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和噁唑-5-基甲胺盐酸盐(40mg,0.40mmol)开始,分离出白色固体状的N-(噁唑-5-基甲基)-4-(1-丙

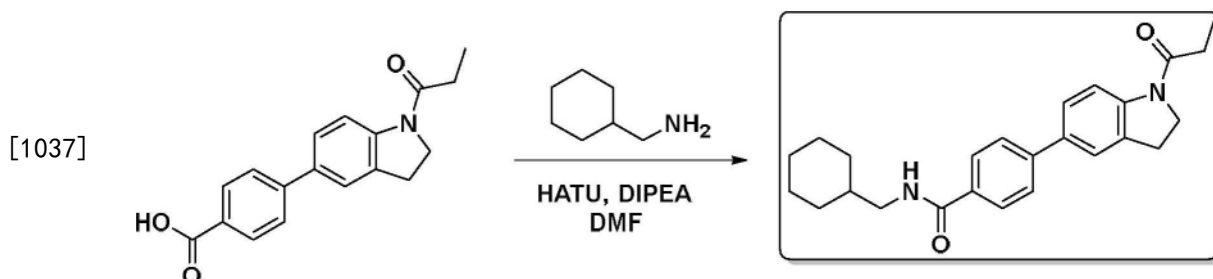
酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酰胺 (12mg, 9%)。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ = 376.25。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.55 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1033] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-2-基甲基) 苯甲酰胺的合成 (化合物I-185)



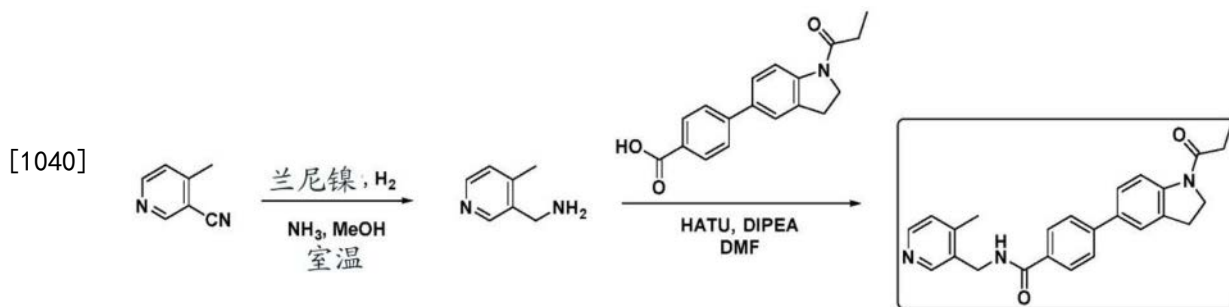
[1035] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酸 (100mg, 0.34mmol) 和吡啶-2-基甲胺 (48mg, 0.44mmol) 开始,得到白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-2-基甲基) 苯甲酰胺 (65mg, 49%)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1)⁺ = 386.18。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.59 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.5Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1036] N-(环己基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酰胺的合成 (化合物I-186)



[1038] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酸 (100mg, 0.34mmol) 和环己基甲胺 (50mg, 0.44mmol) 开始,得到白色固体状的N-(环己基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酰胺 (45mg, 34%)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1)⁺ = 391.17。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.3Hz, 2H), 3.12 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 6H), 1.25-1.14 (m, 3H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H)。

[1039] N-((4-甲基吡啶-3-基) 甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基) 苯甲酰胺的合成 (化合物I-188)



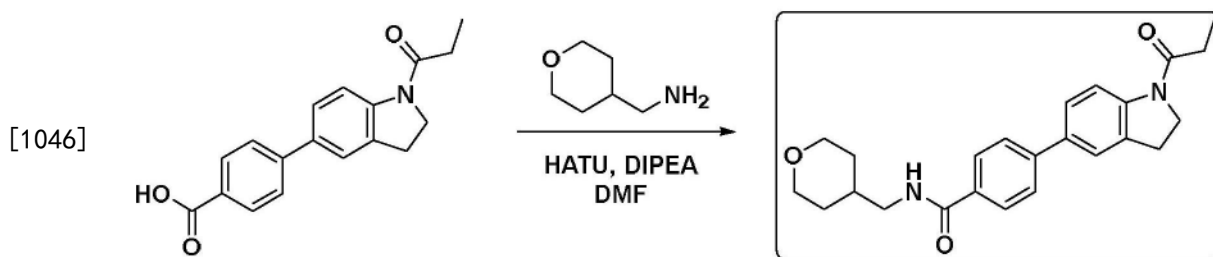
[1041] (4-甲基吡啶-3-基)甲胺的制备

[1042] 按照工序H,从4-甲基烟腈(300mg,2.54mmol)开始,得到无色油状的(4-甲基吡啶-3-基)甲胺(400mg,定量产率)。

[1043] N-((4-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备

[1044] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(300mg,1.02mmol)和(4-甲基吡啶-3-基)甲胺(250mg,2.03mmol)开始,得到白色固体状的N-((4-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(30mg,7%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=400.30$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.96(t,J=5.5Hz,1H),8.43(s,1H),8.33(d,J=4.9Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.20(d,J=4.9Hz,1H),4.51(d,J=5.5Hz,2H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.21(t,J=8.5Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.36(s,3H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

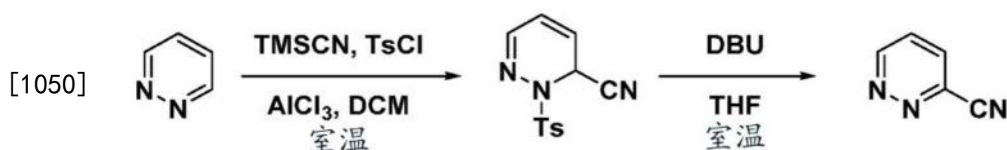
[1045] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-191)



[1047] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(51mg,0.44mmol)开始,得到白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯甲酰胺(47mg,35%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=393.32$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.50(t,J=5.7Hz,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),7.54(d,J=8.3Hz,1H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.85(dd,J=11.3,2.5Hz,2H),3.30-3.15(m,6H),2.49-2.46(m,2H),1.84-1.76(m,1H),1.64-1.56(m,2H),1.25-1.16(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[1048] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(哒嗪-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-197)

[1049] 哒嗪-3-腈的制备

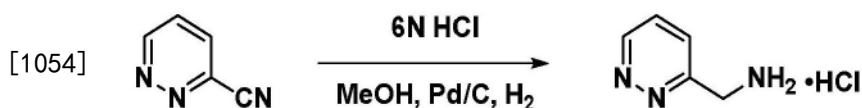


[1051] 向哒嗪(2.0g,25.0mmol)在DCM(300mL)中的溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物

(6mL, 45mmol) 和氯化铝 (10mg, 0.075mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟后, 在30分钟内经由加料漏斗逐滴添加4-甲基苯磺酰氯 (8.2g, 43mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液。将得到的浅橙色溶液在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 得到浅棕色固体。向该物质中加入EtOH (50mL)。看到白色沉淀, 将其过滤并用乙醇洗涤, 得到2-甲基磺酰基-2,3-二氢吡嗪-3-腈 (粗产物6.0g, 定量产率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+H) = 262。

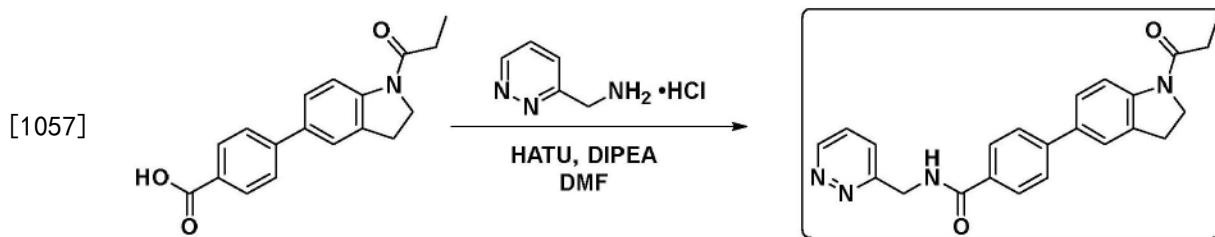
[1052] 向2-甲基磺酰基-2,3-二氢吡嗪-3-腈 (粗产物6.0g, 25mmol) 在无水THF (30mL) 中的溶液中添加DBU (4mL, 26.3mmol)。将得到的溶液在室温下搅拌30分钟。通过加入饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭反应。用水 (30mL) 稀释所得混合物, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到白色固体状的吡嗪-3-腈 (1.4g, 53%)。LC-MS (ESI) : m/z (M)⁺ = 106.13。

[1053] 吡嗪-3-基甲胺盐酸盐的制备



[1055] 向吡嗪-3-腈 (500mg, 4.7mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中加入HCl 6N (2mL, 12mmol), 然后加入Pd/C (50mg)。将反应混合物在40psig氢气下在Parr振荡器上保持2小时。将反应混合物通过Celite® (硅藻土) 过滤, 用100mL MeOH洗涤, 并将滤液浓缩。将残余物与甲苯共沸几次, 得到深褐色固体状的吡嗪-3-基甲胺盐酸盐 (粗产物500mg, 定量产率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+H) = 110.15。

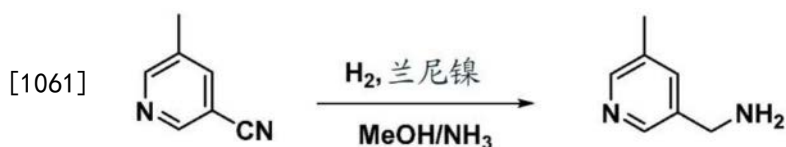
[1056] 4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡嗪-3-基甲基) 苯甲酰胺的制备 (化合物I-197)



[1058] 按照一般工序D, 从4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基) 苯甲酸 (150mg, 0.51mmol) 和吡嗪-3-基甲胺盐酸盐 (88mg, 0.61mmol) 开始, 得到白色固体状的4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡嗪-3-基甲基) 苯甲酰胺 (35mg, 18%)。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ = 387.28。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (t, J=5.9Hz, 1H), 9.15 (dd, J=4.7, 1.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.56 (dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

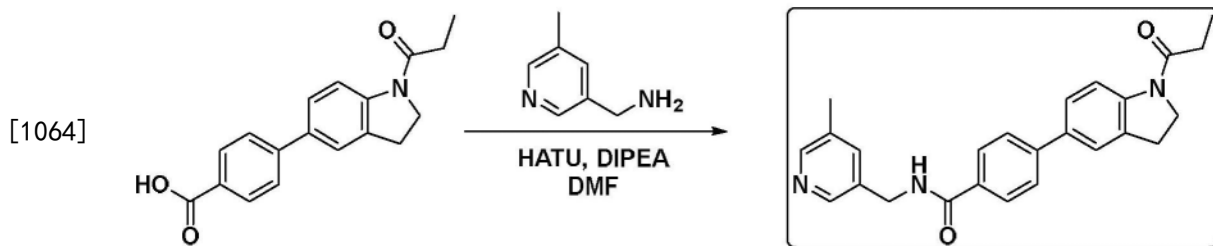
[1059] N-((5-甲基吡啶-3-基) 甲基)-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基) 苯甲酰胺的合成 (化合物I-198)

[1060] (5-甲基吡啶-3-基) 甲胺的制备



[1062] 按照工序H,由5-甲基烟腈(100mg,0.85mmol)获得黄色固体状的(5-甲基吡啶-3-基)甲胺(70mg,67%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=123.12$ 。

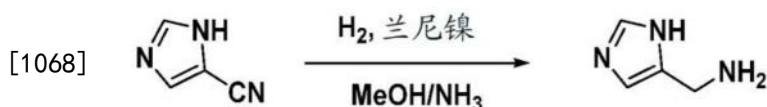
[1063] N-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-198)



[1065] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和(5-甲基吡啶-3-基)甲胺(75mg,0.61mmol)开始,得到白色固体状的N-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺(60mg,29%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=400.38$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.09(t,J=5.6Hz,1H),8.36(s,1H),8.30(s,1H),8.16(d,J=8.3Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.75(d,J=8.2Hz,2H),7.63(s,1H),7.57-7.52(m,2H),4.48(d,J=5.7Hz,2H),4.13(t,J=8.3Hz,2H),3.21(t,J=8.2Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.29(s,3H),1.08(t,J=7.2Hz,3H)。

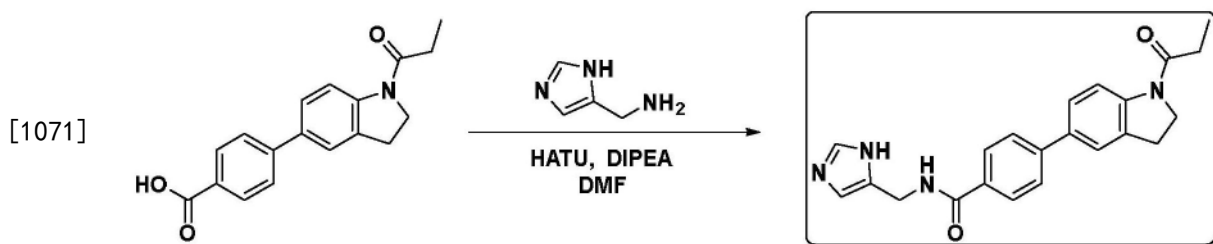
[1066] N-((1H-咪唑-5-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物I-199)

[1067] (1H-咪唑-5-基)甲胺的制备



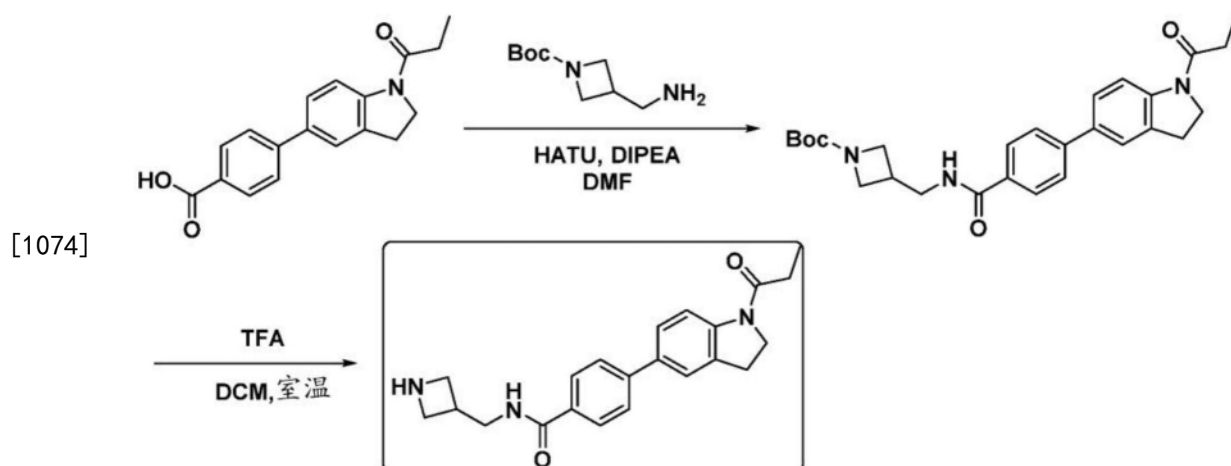
[1069] 按照工序H,由1H-咪唑-5-腈(100mg,1.1mmol)获得黄色固体状的(1H-咪唑-5-基)甲胺(100mg,定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=98.22$ 。

[1070] N-((1H-咪唑-5-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物I-199)



[1072] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酸(150mg,0.51mmol)和(1H-咪唑-5-基)甲胺(60mg,0.61mmol)开始,获得白色固体状的N-((1H-咪唑-5-基)甲基)-4-(1-丙酰基吡咯啉-5-基)苯甲酰胺(7.8mg,4%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=375.14$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.86(s,1H),8.79(s,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),7.94(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.3Hz,2H),7.62(s,1H),7.58-7.51(m,2H),6.95(s,1H),4.45-4.34(m,2H),4.13(t,J=8.4Hz,2H),3.21(t,J=8.3Hz,2H),2.49-2.43(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[1073] N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的合成(化合物 I-200)



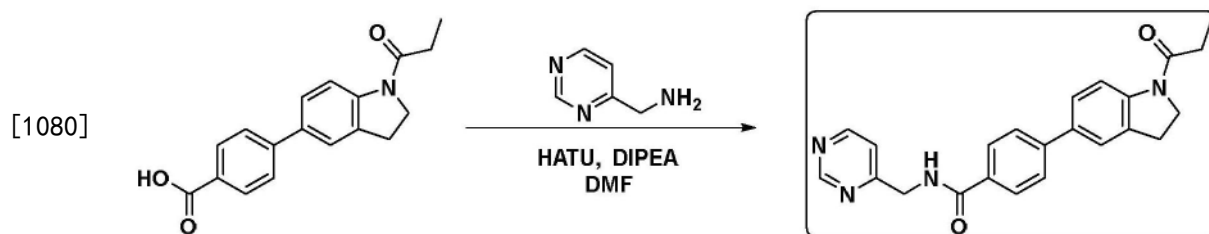
[1075] 3-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1076] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.44mmol)开始,获得白色固体状的3-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,75%)。

[1077] N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺的制备(化合物 I-200)

[1078] 向3-((4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.22mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将得到的混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS显示反应完成。真空浓缩混合物,并通过制备型HPLC(C18,10-100%乙腈在具有0.1%甲酸的水中的溶液)纯化,得到白色固体状的N-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酰胺(12.9mg,16%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺=364.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.77-8.69(m,1H),8.43(s,1H),8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.74(d,J=8.3Hz,2H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),3.91-3.81(m,2H),3.74-3.64(m,2H),3.51-3.44(m,2H),3.21(t,J=8.3Hz,2H),3.04-2.95(m,1H),2.50-2.44(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[1079] 4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(嘧啶-4-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-204)

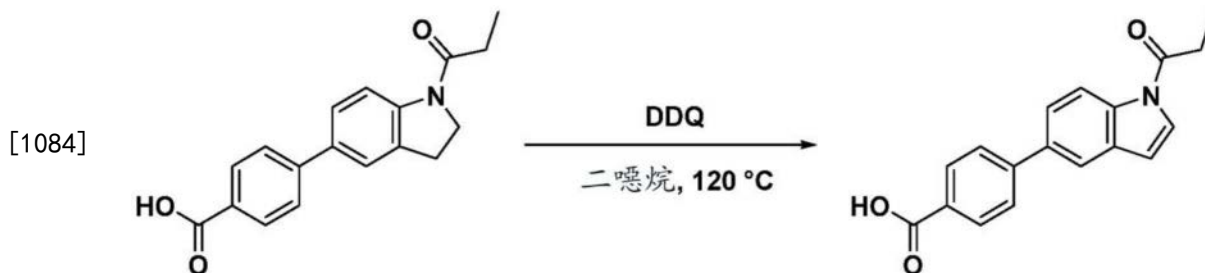


[1081] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(150mg,0.51mmol)和嘧啶-4-基甲胺(61mg,0.56mmol)开始,得到白色固体状的4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(嘧啶-4-基甲基)苯甲酰胺(33mg,16%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)⁺=387.23。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.22(t,J=5.9Hz,1H),9.12(d,J=1.3Hz,1H),8.74(d,J=5.2Hz,1H),8.16(d,J=

8.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 3.22 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

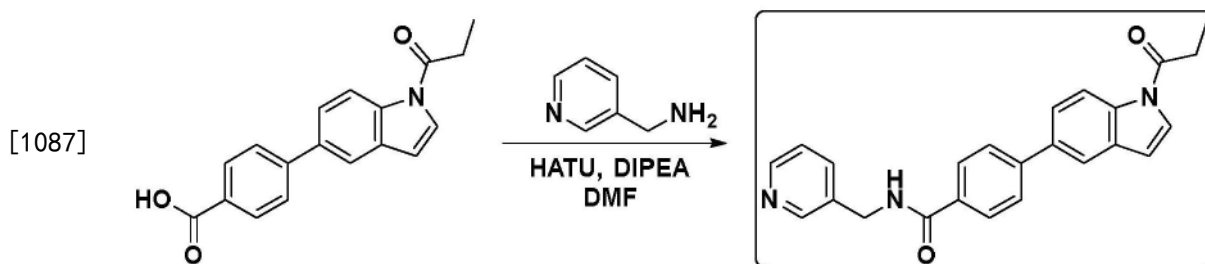
[1082] 4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-90)

[1083] 4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸的制备



[1085] 向4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸(200mg, 0.68mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加DDQ(310mg, 1.36mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌40小时。然后将其用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到红色固体状的4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸(150mg, 75%)。LC-MS (ESI): m/z (M)⁺=294.13。

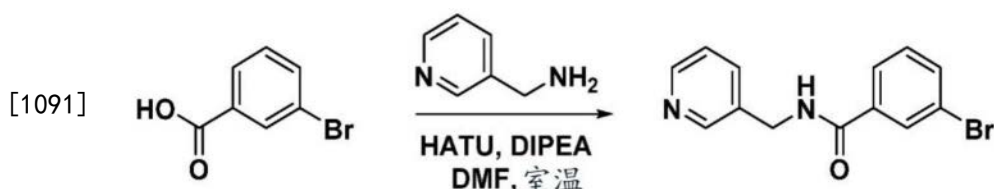
[1086] 4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-90)



[1088] 按照一般工序D, 从4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸(100mg, 0.34mmol)和噁烷4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸开始, 得到白色固体状的4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(24mg, 18%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺=382.00。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.78 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.69 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 4H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.77 (dd, J=7.9, 5.4Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.10 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

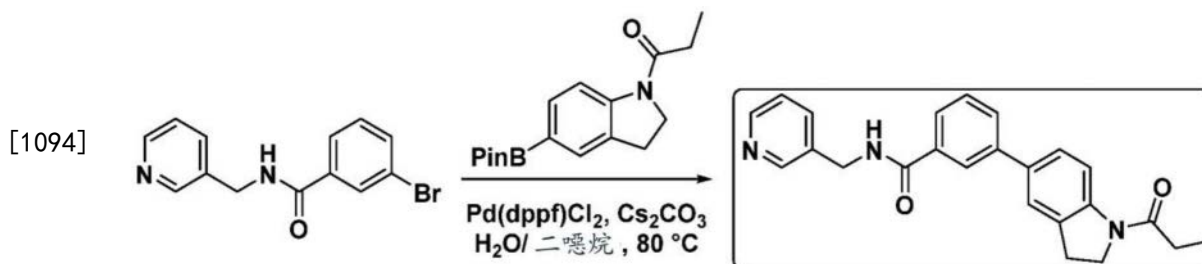
[1089] 3-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-50)

[1090] 3-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备



[1092] 按照一般工序D, 从3-溴苯甲酸(300mg, 1.49mmol)和吡啶-3-基甲胺(146mg, 1.36mmol)开始, 得到无色油状的3-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(600mg, 定量产率)。LC-MS (ESI): m/z (M)⁺=290.20, 292.33。

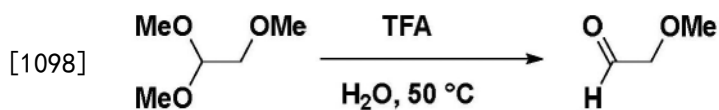
[1093] 3-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-50)



[1095] 按照工序B,从3-溴-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(150mg,0.52mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮(233mg,0.78mmol)开始。在这种情况下,将反应混合物在微波中于80°C下搅拌1h。通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化后,获得白色固体状的3-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(17mg,8%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=386.22。

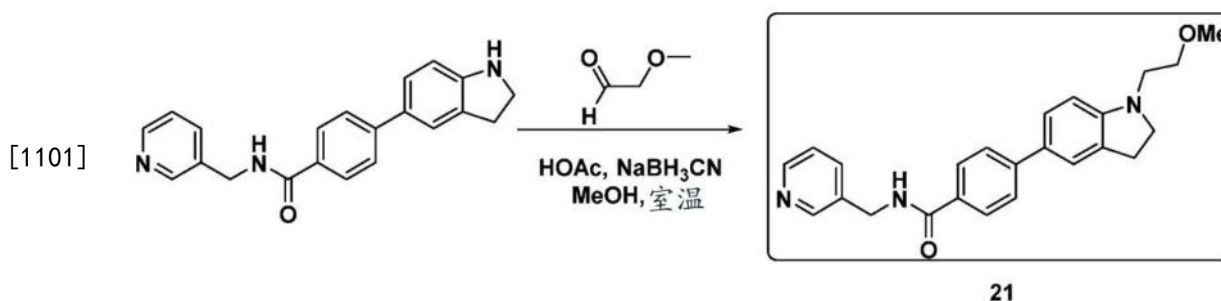
[1096] 4-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-53)

[1097] 2-甲氧基乙醛的制备



[1099] 向1,1,2-三甲氧基乙烷(132mg,0.46mmol)在H₂O(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在50°C下搅拌5分钟。所得无色溶液原样用于下一步。

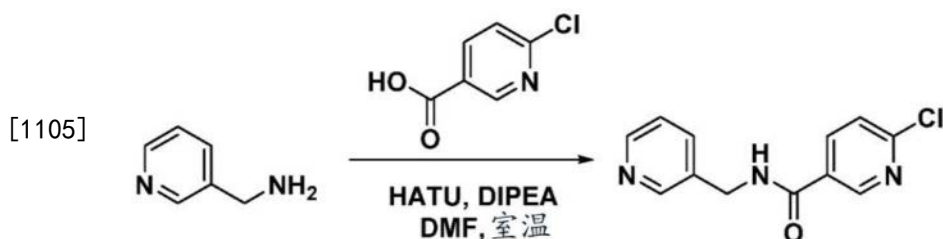
[1100] 4-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-53)



[1102] 向4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(190mg,0.58mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加AcOH(34mg,0.58mmol),然后加入上述获得的2-甲氧基乙醛溶液(0.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟并冷却至0°C,然后添加NaBH₃CN。将混合物在0°C下搅拌1小时。用NaHCO₃水溶液淬灭后,将混合物用DCM萃取,并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化,得到白色固体状的4-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(20mg,8%)。LC-MS(ESI):m/z(M+H)⁺=388.25。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.09-9.01(m,1H),8.56(d,J=1.7Hz,1H),8.46(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),7.93-7.86(m,2H),7.75-7.70(m,1H),7.69-7.60(m,2H),7.44-7.32(m,3H),6.61-6.54(m,1H),4.50(d,J=5.9Hz,2H),3.61-3.52(m,2H),3.50-3.40(m,2H),3.32-3.26(m,5H),2.96(t,J=8.4Hz,2H)。

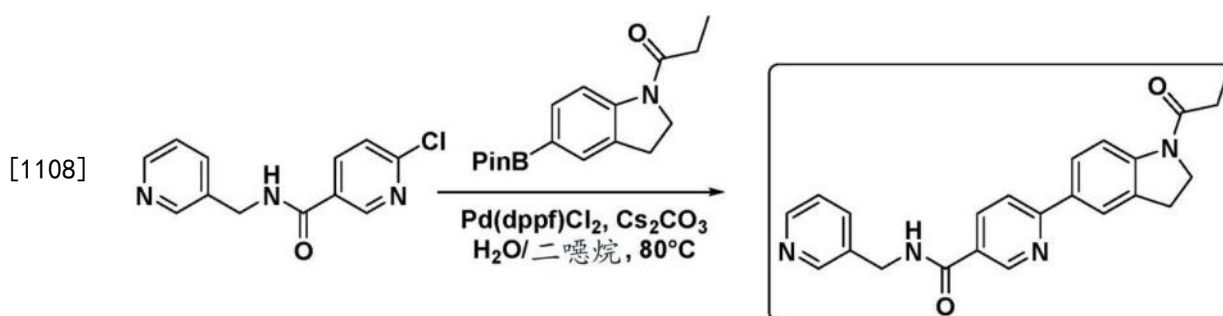
[1103] 6-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的合成(化合物I-54)

[1104] 6-氯-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的制备



[1106] 按照一般工序D,从6-氯烟酸(300mg,1.9mmol)和吡啶-3-基甲胺(226mg,2.1mmol)开始,得到白色固体状的6-氯-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺(320mg,68%)。LC-MS(ESI):m/z(M)⁺=247.20,249.33

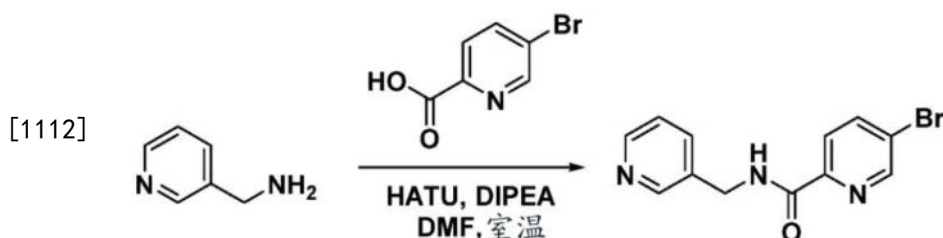
[1107] 6-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的制备(化合物I-54)



[1109] 按照工序B,从6-氯-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺(136mg,0.55mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮(200mg,0.66mmol)开始。在这种情况下,将反应混合物在微波中于80°C下搅拌1h。通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化后,获得白色固体状的6-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺(20mg,9%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=387.20。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.29(t,J=5.8Hz,1H),9.08(d,J=1.9Hz,1H),8.58(d,J=1.5Hz,1H),8.48(d,J=3.5Hz,1H),8.27(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),8.10-7.97(m,3H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.38(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),4.14(t,J=8.5Hz,2H),3.22(t,J=8.4Hz,2H),2.47(t,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

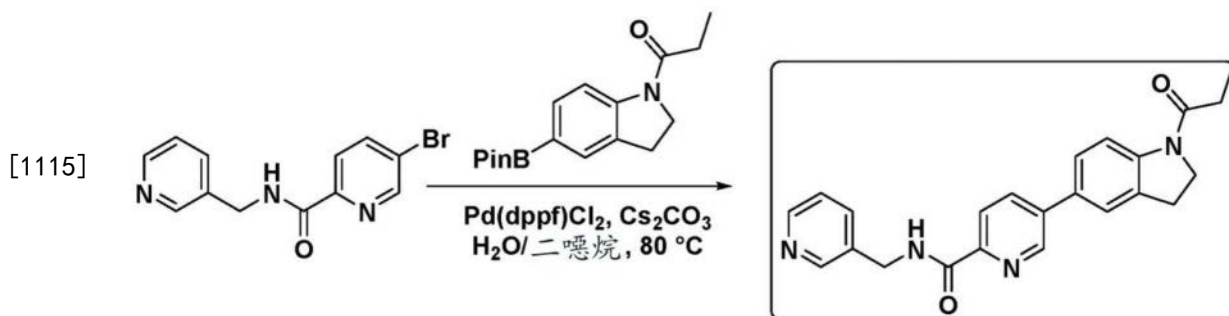
[1110] 5-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的合成(化合物I-55)

[1111] 5-溴-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的制备



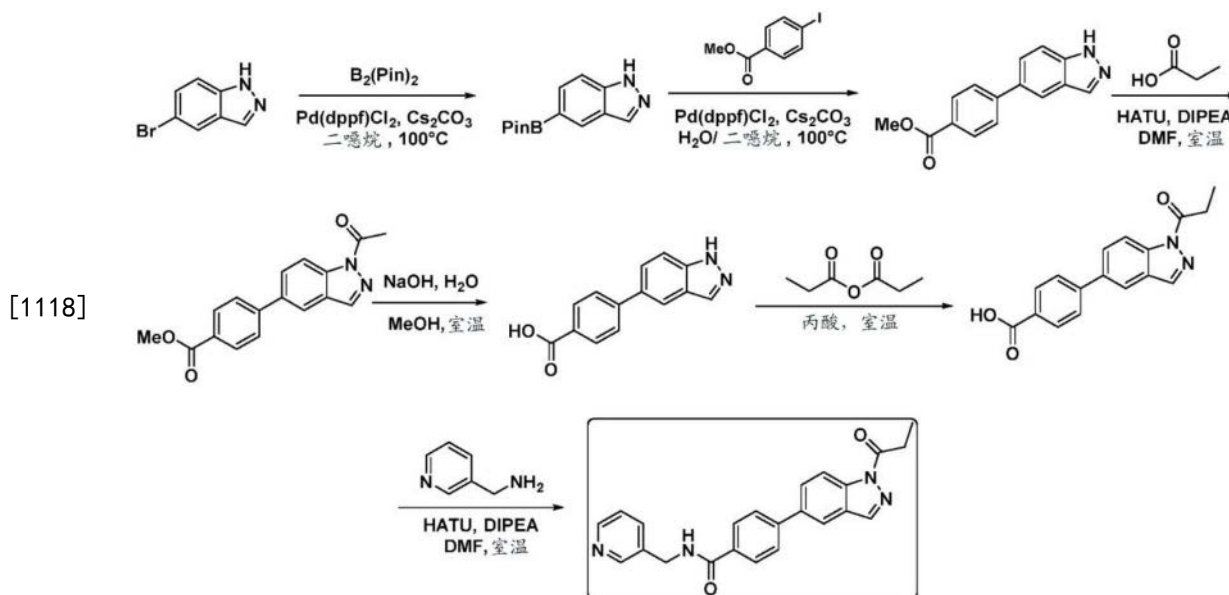
[1113] 按照一般工序D,从5-溴吡啶甲酸(300mg,1.49mmol)和吡啶-3-基甲胺(147mg,1.36mmol)开始,得到固体状的5-溴-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺(220mg,55%)。LC-MS(ESI):m/z(M)⁺=291.99,293.98。

[1114] 5-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的制备(化合物I-55)



[1116] 按照工序B,从5-溴-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺(160mg,0.55mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮(200mg,0.66mmol)开始。在这种情况下,将反应混合物在微波中于80℃下搅拌1h。通过制备型HPLC(C18,40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化后,获得白色固体状的5-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺(35mg,16%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=387.12。¹H NMR(400MHz,CDC13)δ8.73(d,J=1.3Hz,1H),8.65(s,1H),8.55(d,J=3.9Hz,1H),8.43(t,J=5.6Hz,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H),8.25(d,J=8.1Hz,1H),8.01(dd,J=8.1,1.9Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.41(m,2H),7.33-7.27(m,1H),4.71(d,J=6.2Hz,2H),4.12(t,J=8.4Hz,2H),3.29(t,J=8.3Hz,2H),2.49(dd,J=14.3,7.0Hz,2H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。

[1117] 4-(1-丙酰基-1H-吡唑-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-56)



[1119] 向5-溴-1H-吡唑(3.0g,15.2mmol)、双(频哪醇)二硼(7.7g,30.4mmol)和Cs₂CO₃(9.9g,30.4mmol)在二噁烷(30mL)中的溶液中一次性添加Pd(dppf)Cl₂(1.24g,1.52mmol)。将混合物在100℃下搅拌10小时,然后用盐水洗涤并用EA萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到白色固体状的5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(定量产率)。将粗产物原样用于下一步。LC-MS(ESI):m/z(M+H)=245.37。

[1120] 工序J:向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(3.7g,15.2mmol)、4-碘代苯甲酸甲酯(4.4g,16.7mmol)、Cs₂CO₃(850mg,8.0mmol)在二噁烷/H₂O(40/8mL)中的溶液一次性加入Pd(dppf)Cl₂(1.24g,1.52mmol)。将混合物在100℃下搅拌10

小时。将其用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4-(1H-吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(2.8g,73%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) =253.46。

[1121] 按照一般工序D,从4-(1H-吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(2.8g,11.0mmol)和丙酸(1.3g,16.5mmol)开始,得到白色固体状的4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(1.2g,35%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) =309.33。

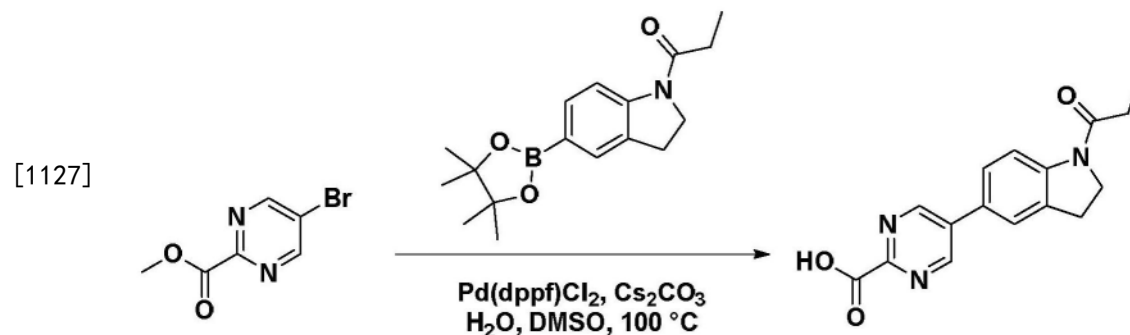
[1122] 向4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(700mg,2.27mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入NaOH 4N(2.8mL,11.4mmol)。将混合物在50℃下搅拌12h,然后用HCl 4N酸化。将粗产物用EA萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4-(1H-吡啶-5-基)苯甲酸(470mg,86%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) =239.33。

[1123] 向4-(1H-吡啶-5-基)苯甲酸(450mg,1.9mmol)在丙酸(10mL)中的溶液中一次性加入丙酸酐(495mg,3.8mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时。然后将其浓缩并通过快速色谱法纯化,得到白色固体状的4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸(370mg,67%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) =295.57。

[1124] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和吡啶-3-基甲胺(74mg,0.68mmol)开始,获得白色固体状的4-(1-丙酰基-1H-吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(30mg,23%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H) =385.33。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.18(t, J=5.9Hz, 1H), 8.58(d, J=1.8Hz, 1H), 8.53(d, J=0.6Hz, 1H), 8.47(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.42(d, J=8.7Hz, 1H), 8.26(d, J=1.0Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 3H), 7.87(d, J=8.5Hz, 2H), 7.78-7.73(m, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 4.53(d, J=5.8Hz, 2H), 3.22(q, J=7.4Hz, 2H), 1.23(t, J=7.4Hz, 3H)。

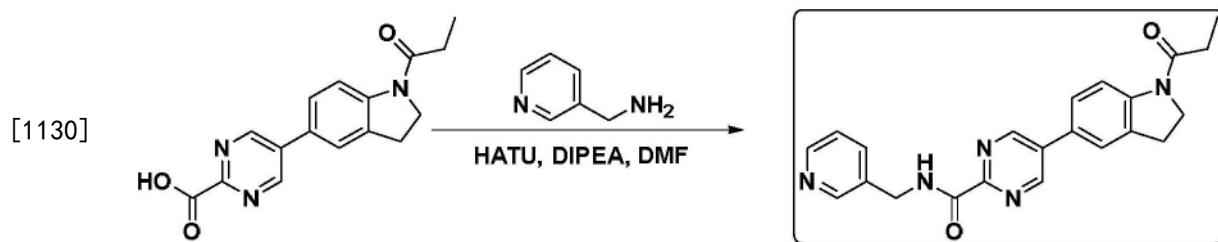
[1125] 5-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2-甲酰胺的合成(化合物I-65)

[1126] 5-(1-丙酰基吡啶-5-基)嘧啶-2-甲酸甲酯的制备



[1128] 向5-溴嘧啶-2-甲酸4-甲酯(100mg,0.46mmol)在DMSO/ H_2O 中的混合物中加入1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-1-基)丙-1-酮(138mg,0.46mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (41mg,0.05mmol)和 Cs_2CO_3 (450mg,1.38mmol)。将反应混合物在微波中于100℃下搅拌40分钟。然后将其用DCM稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1, v/v)纯化残余物,得到黄色固体状的5-(1-丙酰基吡啶-5-基)嘧啶-2-甲酸(190mg,定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M)⁺ =298.35。

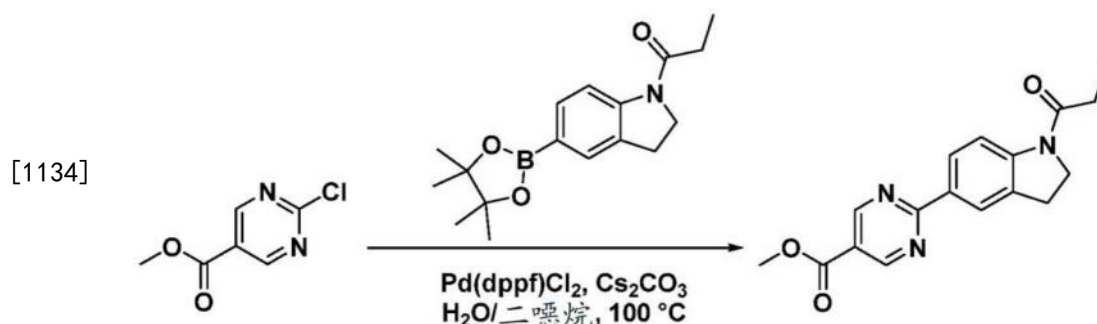
[1129] 5-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2-甲酰胺的制备(化合物I-65)



[1131] 按照一般工序D,从4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.34mmol)和吡啶-3-基甲胺(43mg,0.40mmol)开始,得到白色固体状的5-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-2-甲酰胺(37mg,28%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=388.59$ 。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.58(t, $J=6.2$ Hz, 1H), 9.25(s, 2H), 8.58(s, 1H), 8.47(d, $J=3.8$ Hz, 1H), 8.22(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.79-7.70(m, 2H), 7.40-7.33(m, 1H), 4.53(d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.15(t, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.23(t, 2H), 2.56-2.51(m, 2H), 1.08(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

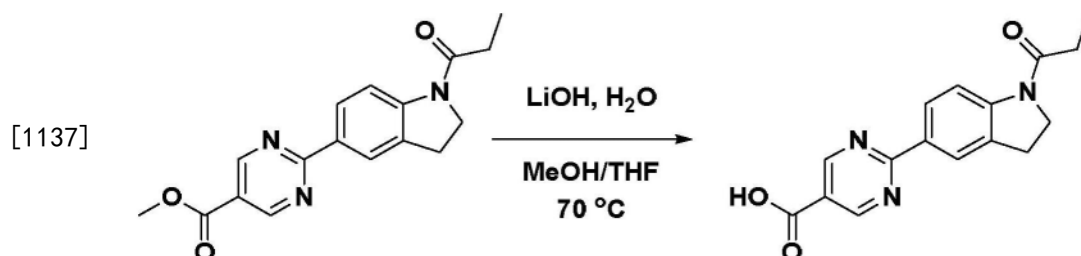
[1132] 2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺的合成(化合物I-66)

[1133] 2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)嘧啶-5-甲酸甲酯的制备



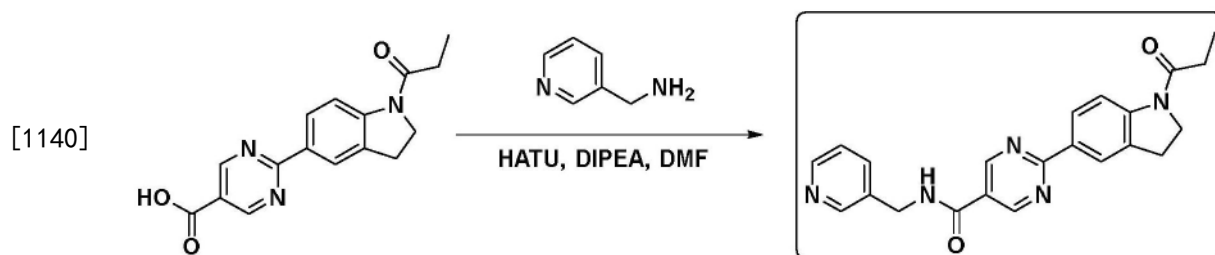
[1135] 按照工序J,从2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯(300mg,1.32mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚啉-1-基)丙-1-酮(398mg,1.32mmol)开始。在这种情况下,将反应混合物在微波中于100°C下搅拌1h。通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1, v/v)纯化后,获得黄色固体状的2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)嘧啶-5-甲酸甲酯(50mg,12%)。LC-MS(ESI): $m/z(M)^+=312.13$ 。

[1136] 2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)嘧啶-5-甲酸的制备



[1138] 按照工序C,由2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)嘧啶-5-甲酸甲酯(50mg,0.16mmol)获得黄色固体状的2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)嘧啶-5-甲酸(40mg,84%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=298.14$ 。

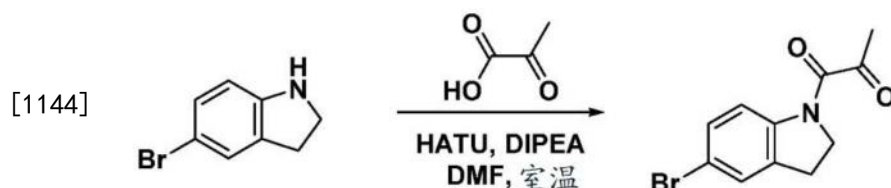
[1139] 2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺的制备(化合物I-66)



[1141] 按照一般工序D,从2-(1-丙酰基吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酸和吡啶-3-基甲胺(16.2mg,0.15mmol)开始,得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺(11mg,22%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)⁺=388.77。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.39(t,J=5.8Hz,1H),9.23(s,2H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.48(d,J=3.6Hz,1H),8.33-8.27(m,2H),8.24-8.14(m,1H),7.78(d,J=7.9Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),4.56(d,J=5.7Hz,2H),4.16(t,J=8.5Hz,2H),3.23(t,J=8.4Hz,2H),2.56-2.51(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

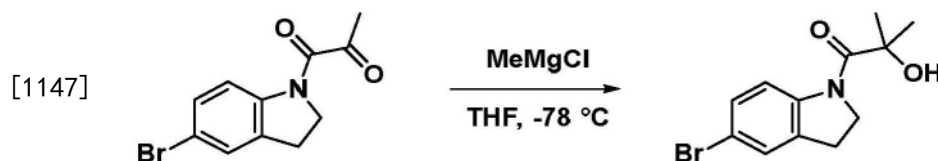
[1142] 4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-68)

[1143] 1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1,2-二酮的制备



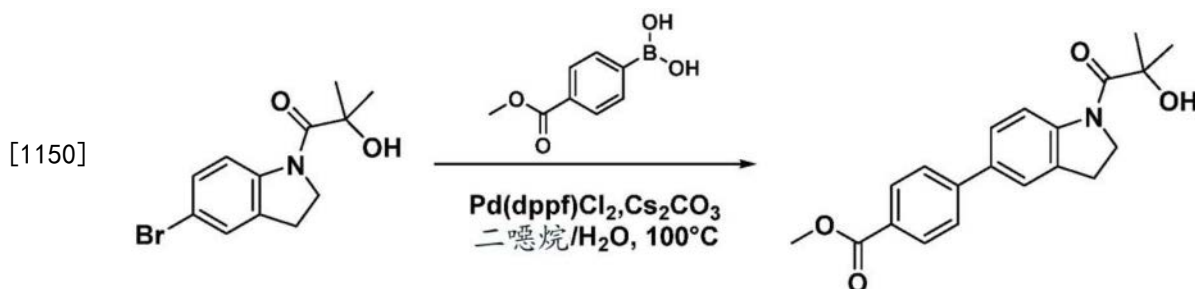
[1145] 按照一般工序D,从5-溴吡啶(1.5g,7.6mmol)和2-氧代丙酸(800mg,9.0mmol)开始,得到白色固体状的1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1,2-二酮(250mg,20%)。LC-MS(ESI): m/z (M-56)⁺=268.00。

[1146] 1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1,2-二酮的制备



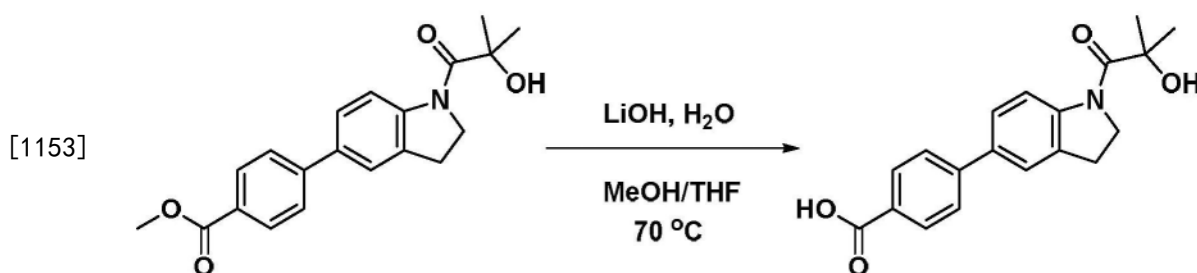
[1148] 在-78°C下,向1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1,2-二酮(1.2g,4.5mmol)在THF(10mL)中的混合物中加入MeMgCl在THF中的溶液(3M,2.3mL,6.98mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌5小时。用NH₄Cl水溶液淬灭后,将反应混合物用EA萃取并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(PE/EA4:1,v/v)纯化残余物,得到白色固体状的1-(5-溴吡啶-1-基)丙-1,2-二酮(1.0g,77%)。LC-MS(ESI): m/z (M-56)⁺=284.12。

[1149] 4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吡啶-5-基)苯甲酸甲酯的制备



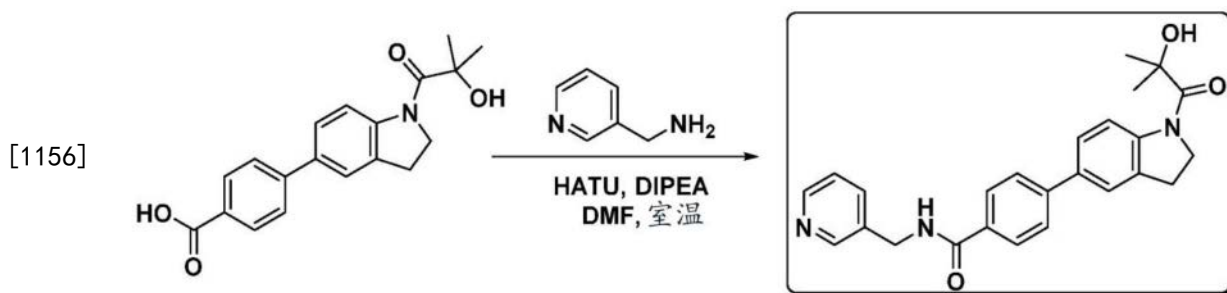
[1151] 按照工序J,从1-(5-溴吲哚啉-1-基)丙-1,2-二酮(300mg, 1.06mmol)和4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(286mg, 1.59mmol)开始。通过硅胶快速柱色谱法(PE/EA4:1, v/v)后,获得黄色固体状的4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(200mg, 55%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=340.25$ 。

[1152] 4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1154] 按照工序C,由4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(200mg, 0.59mmol)获得白色固体状的4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸(200mg, 定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=326.41$ 。

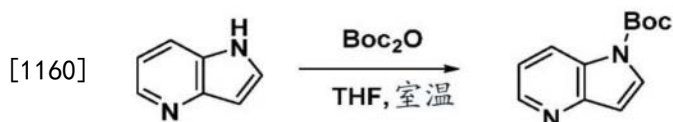
[1155] 4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-68)



[1157] 按照一般工序D,从4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)苯甲酸(200mg, 0.62mmol)和吡啶-3-基甲胺(80mg, 0.74mmol)开始,得到白色固体状的4-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(15mg, 6%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=416.30$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ δ 9.13(t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.57(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.18(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.78-7.72(m, 3H), 7.65(s, 1H), 7.56(dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 5.50(s, 1H), 4.53-4.44(m, 4H), 3.16(t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 1.42(s, 6H)。

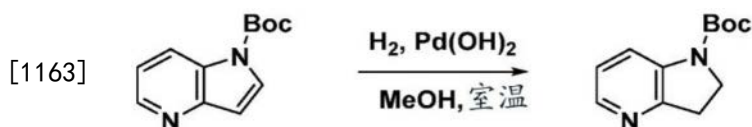
[1158] 4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-71)

[1159] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



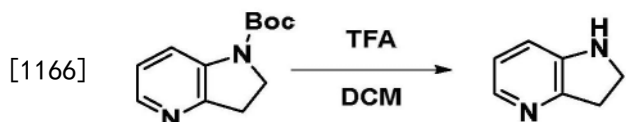
[1161] 向1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.0g, 9.0mmol)在THF(30mL)中的混合物中添加二碳酸二叔丁酯(2.1g, 9.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌10小时。然后真空浓缩,得到黄色油状的5-溴吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.9g, 定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺=209.23。

[1162] 2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



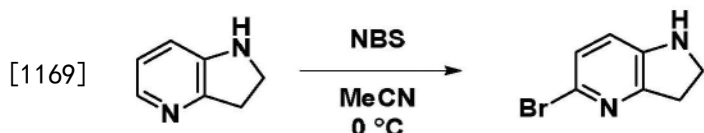
[1164] 向5-溴吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(粗产物5.0g, 22.9mmol)在EtOH(20mL)中的混合物中添加Pd(OH)₂(200mg)。将反应混合物在室温下在H₂下搅拌12h。然后将其过滤,并将滤液真空浓缩,得到黑色油状的2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(粗产物5.0g, 定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺=221.19。

[1165] 2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备



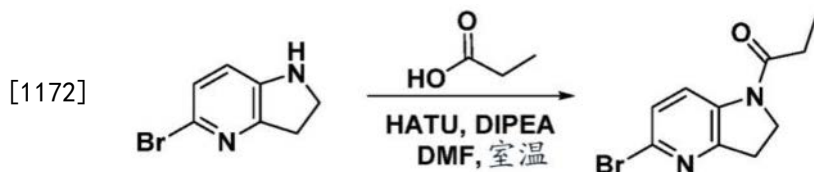
[1167] 向2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸酯(粗产物5.0g, 22.9mmol)在DCM(15mL)中的混合物中添加TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h并真空浓缩。加入NaHCO₃水溶液和MeOH,并将反应混合物在室温下搅拌30分钟并过滤。在减压下浓缩滤液,得到红色油状物的2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(粗产物5.0g, 定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M-56)⁺=121.12。

[1168] 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备



[1170] 工序K:在0°C下,在20分钟内向2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(粗产物5.0g, 22.9mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加NBS(25.2mg, 1.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10小时。然后将其用IPA稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA4:1, v/v)纯化,得到红色固体状的5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.5g, 33%)。LC-MS (ESI) :m/z (M)⁺=199.07, 201.06。

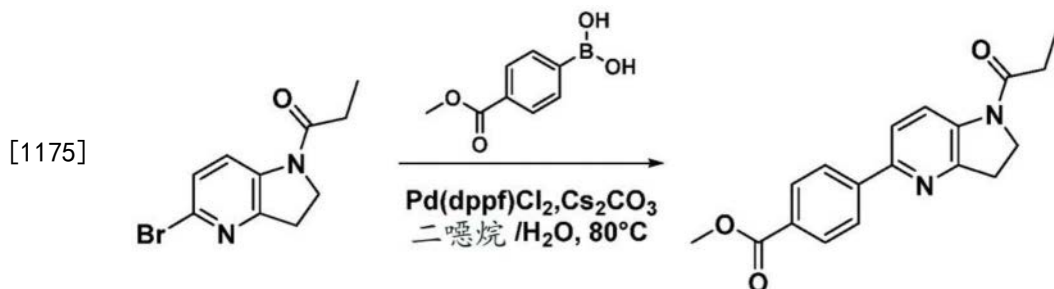
[1171] 1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丙-1-酮的制备



[1173] 按照一般工序D,从5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500mg, 2.5mmol)和丙

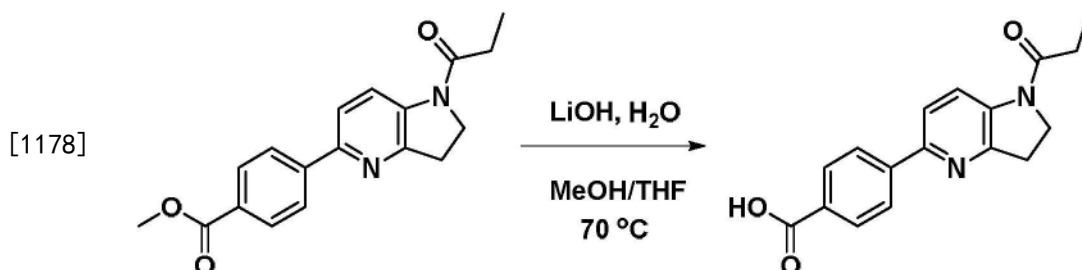
酸(222mg, 3.0mmol)开始, 获得微红色固体状的1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丙-1-酮(400mg, 63%)。LC-MS (ESI) : m/z (M)⁺ = 255.04, 257.04。

[1174] 4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯的制备



[1176] 按照工序B, 从1-(5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)丙-1-酮(150mg, 0.59mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(128mg, 0.71mmol)开始。在这种情况下, 将反应混合物在微波中于80°C下搅拌1h。通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1, v/v)纯化后, 得到白色固体状的4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸酯(90mg, 50%)。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$)⁺ = 311.23。

[1177] 4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸的制备



[1179] 按照工序C, 由4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸酯(90mg, 0.29mmol)获得白色固体状的4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸(50mg, 58%)。LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$)⁺ = 297.14。

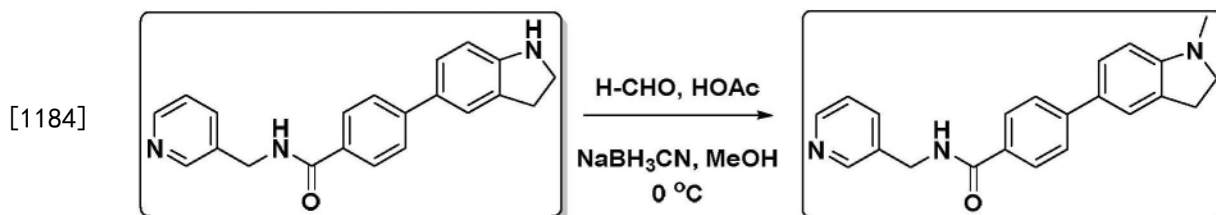
[1180] 4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-71)



[1182] 按照工序D, 从4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯甲酸(50mg, 0.169mmol)和吡啶-3-基甲胺(22mg, 0.203mmol)开始, 分离出白色固体状的4-(1-丙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(20mg, 30%)。LC-MS (ESI) : m/z ($M+H$)⁺ = 387.33。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.19 (t, *J* = 5.8Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.5Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.7,

5.1Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.18 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

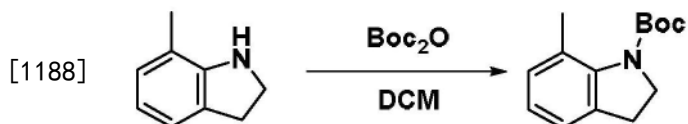
[1183] 4-(1-甲基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-75)



[1185] 在0℃下,向4-(吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(200mg, 0.5mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加甲醛(22mg, 0.6mmol)和HOAc(30mg, 0.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。然后添加NaBH₃CN。将混合物在0℃下再搅拌30分钟。然后将其用NaHCO₃水溶液淬灭,并将混合物用DCM萃取,然后用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(C18, 40-100%MeCN在具有0.1%甲酸的H₂O中的溶液)纯化,得到白色固体状的4-(1-甲基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(31mg, 18%)。LC-MS(ESI): m/z (M+H)⁺=344.20。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.11-9.03(m, J=5.9Hz, 1H), 8.56(d, J=1.7Hz, 1H), 8.46(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 7.94-7.86(m, J=8.5Hz, 2H), 7.75-7.70(m, J=7.8, 1.9Hz, 1H), 7.70-7.63(m, J=8.5Hz, 2H), 7.47-7.39(m, J=10.6, 2.4Hz, 2H), 7.38-7.33(m, J=7.6, 4.5Hz, 1H), 6.61-6.55(m, J=8.1Hz, 1H), 4.50(d, J=5.9Hz, 2H), 3.32-3.28(m, J=8.1Hz, 2H), 2.94(t, J=8.2Hz, 2H), 2.75(s, 3H)。

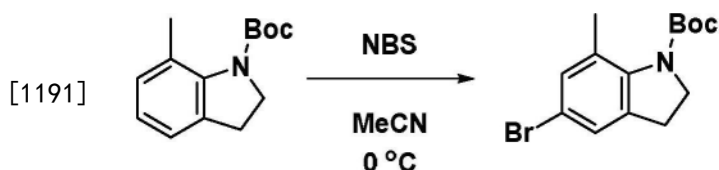
[1186] 4-(7-甲基-1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-17)

[1187] 7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



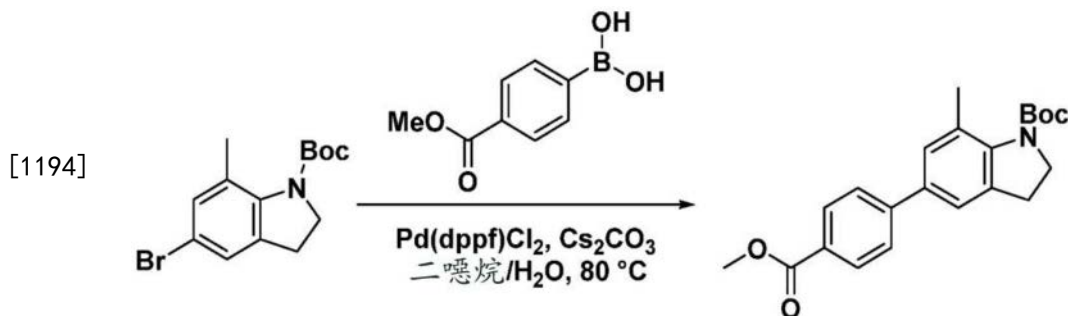
[1189] 按照工序A,从7-甲基吡啶(5.2g, 39.1mmol)开始,获得白色固体状的7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 66%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺=134.17。

[1190] 5-溴-7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



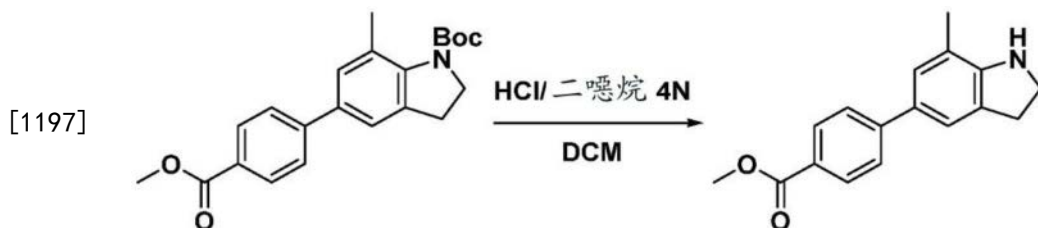
[1192] 按照工序K,由7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯(粗产物, 25.8mmol)得到黄色固体状的5-溴-7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯(11.0g, 定量产率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺=313.33, 315.22。

[1193] 5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



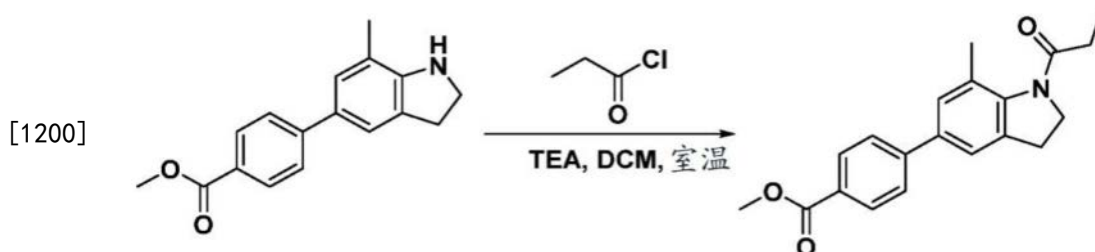
[1195] 按照工序B,由5-溴-7-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(2.0g,6.4mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1.7g,9.6mmol)获得白色固体状的5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(1.8g,76%)。LC-MS(ESI): m/z ($\text{M}-100$) $^+$ =268.21。

[1196] 4-(7-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



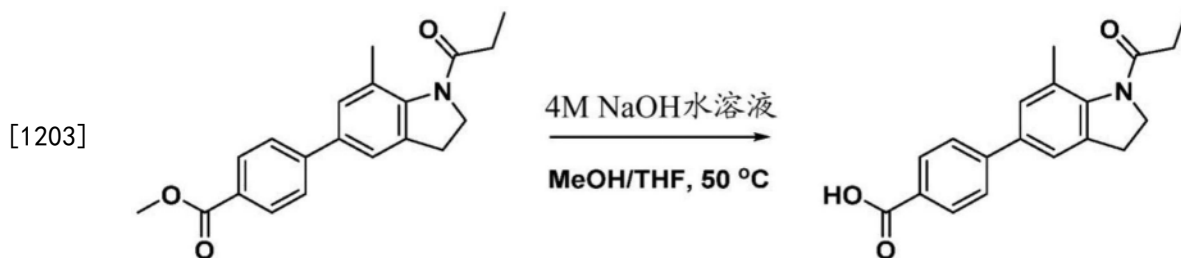
[1198] 按照工序E,从5-(4-(甲氧基羰基)苯基)-7-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.7mmol)开始,得到黄色固体状的4-(7-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(800mg,定量产率)。LC-MS(ESI): m/z ($\text{M}+1$) $^+$ =268.32。

[1199] 4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



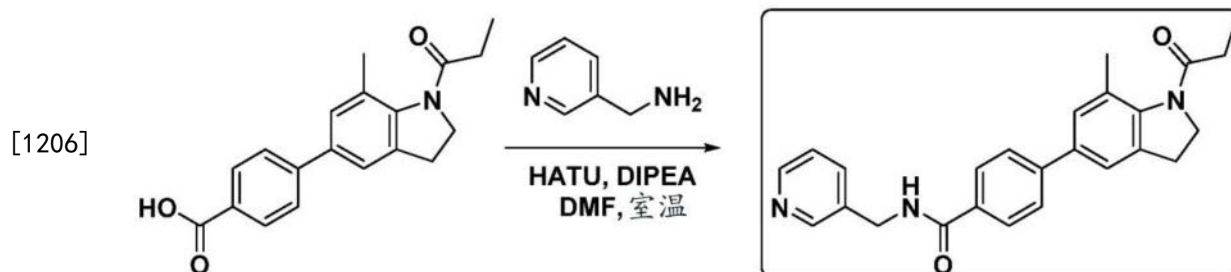
[1201] 工序L:向4-(7-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(500mg,2.7mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TEA(880mg,8.2mmol),然后添加丙酰氯(380mg,4.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌10小时。将混合物用DCM萃取并用盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1,v/v)纯化,得到白色固体状的4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(900mg,定量产率)。LC-MS(ESI): m/z (M) $^+$ =324.22。

[1202] 4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1204] 按照工序F,从4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(500mg,1.55mmol)开始,得到白色固体状的4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(421mg,88%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=310.21$ 。

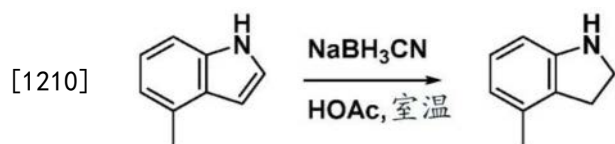
[1205] 4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-17)



[1207] 按照一般工序D,从4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(220mg,0.715mmol)和吡啶-3-基甲胺(92mg,0.854mmol)开始,得到白色固体状的4-(7-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(21mg,7%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=400.38$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.14(t,J=5.6Hz,1H),8.57(s,1H),8.47(d,J=3.8Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.79-7.70(m,3H),7.47(s,1H),7.41-7.32(m,2H),4.52(d,J=5.6Hz,2H),4.10(t,J=7.5Hz,2H),3.06(t,J=7.4Hz,2H),2.58-2.52(m,2H),2.22(s,3H),1.11(t,J=7.4Hz,3H)。

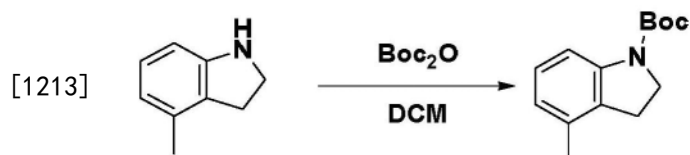
[1208] 4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-80)

[1209] 4-甲基吲哚啉的制备



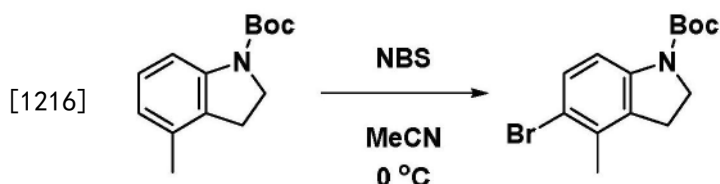
[1211] 在0℃下,向4-甲基-1H-吲哚(5.0g,38.1mmol)在AcOH(50mL)中的混合物中添加NaBH₃CN(4.8g,76.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将其用DCM稀释并用盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到白色固体状的4-甲基吲哚啉(5.1g,99%)。LC-MS(ESI): $m/z(M)^+=134.12$ 。

[1212] 4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的制备



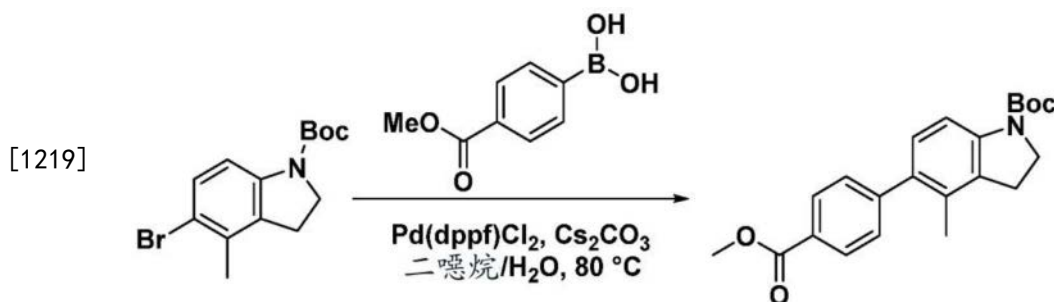
[1214] 按照工序A,从4-甲基吲哚啉(2.5g,19.0mmol)开始,获得黄色油状的4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(4.6g,定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=234.12$ 。

[1215] 5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的制备



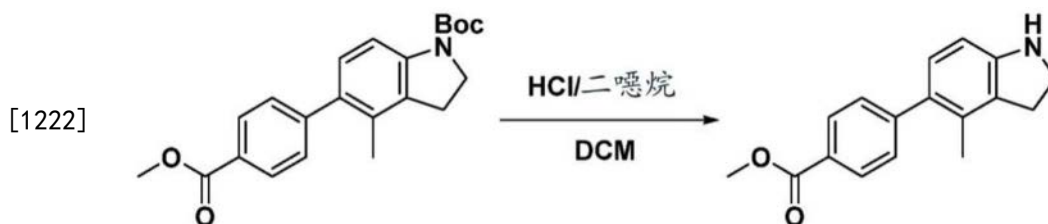
[1217] 按照工序K,从4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(粗产物4.6g,19.0mmol)开始,获得白色固体状的5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(4.3g,70%)。LC-MS (ESI) :m/z (M)⁺ = 156.16,258.11。

[1218] 5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的制备



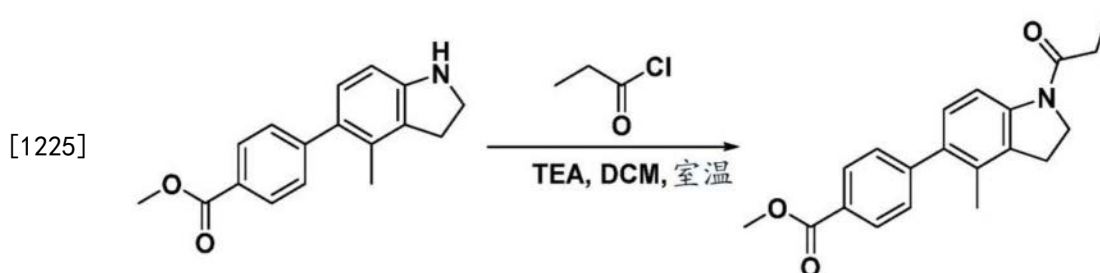
[1220] 按照工序B,由5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(2.0g,6.4mmol)获得白色固体状的5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(1.7g,72%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺ = 368.42。

[1221] 4-(4-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



[1223] 按照工序E,由5-溴-4-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.7mmol)获得黄色固体状的4-(4-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(1.0g,定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺ = 268.32。

[1224] 4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



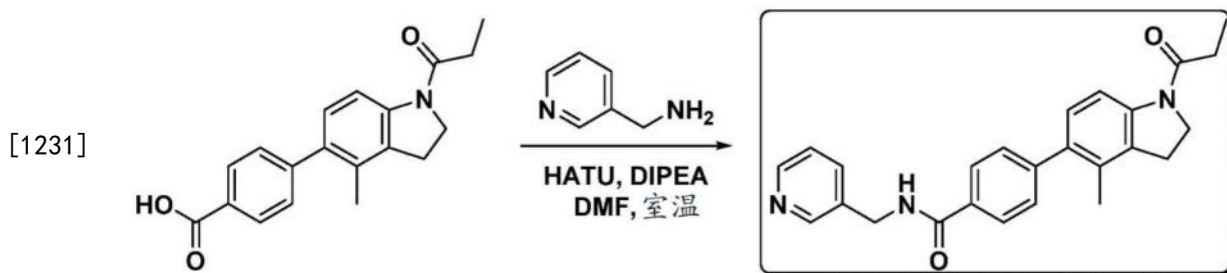
[1226] 按照工序L,由4-(4-甲基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(720mg,2.5mmol)获得白色固体状的4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(1.0g,定量产率)。LC-MS (ESI) :m/z (M)⁺ = 324.39。

[1227] 4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1229] 按照工序F,由4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(1.0g,3.0mmol)获得白色固体状的4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(465mg,50%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)⁺=310.26。

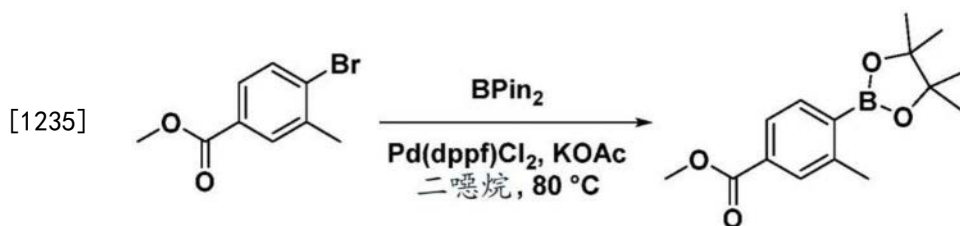
[1230] 4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-80)



[1232] 按照一般工序D,从4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(220mg,0.712mmol)和吡啶-3-基甲胺(92mg,0.854mmol)开始,获得白色固体状的4-(4-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(66mg,23%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+H$)⁺=400.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.39(t,J=5.8Hz,1H),9.23(s,2H),8.60(d,J=1.5Hz,1H),8.48(d,J=3.6Hz,1H),8.33-8.27(m,2H),8.24-8.14(m,1H),7.78(d,J=7.9Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),4.56(d,J=5.7Hz,2H),4.16(t,J=8.5Hz,2H),3.23(t,J=8.4Hz,2H),2.56-2.51(m,2H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

[1233] 3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-91)

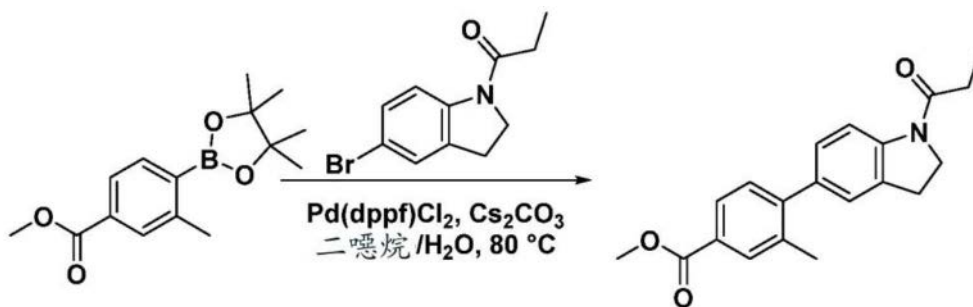
[1234] 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备



[1236] 按照工序G,由4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(2.0g,8.7mmol)获得黄色固体状的3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.1g,87%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)⁺=277.21。

[1237] 3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备

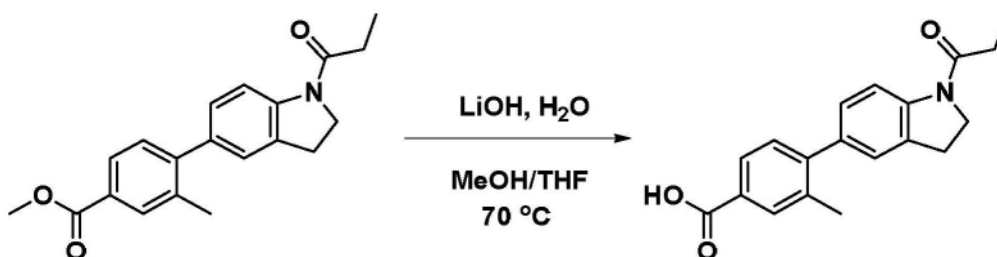
[1238]



[1239] 按照工序B,由3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(817mg, 2.96mmol)分离出白色固体状3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(700mg, 73%)。LC-MS (ESI) : $m/z (M+1)^+ = 324.33$ 。

[1240] 3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备

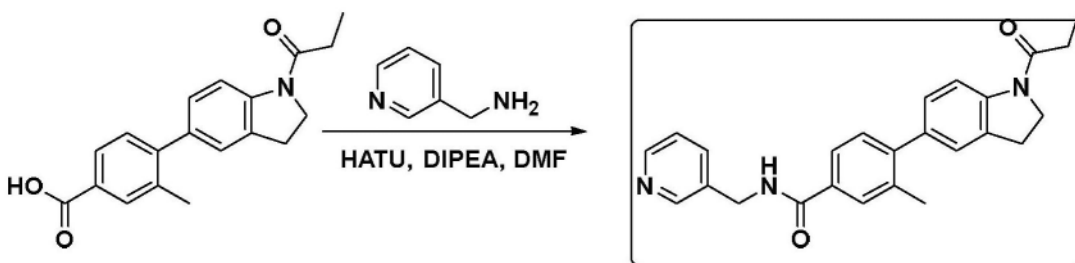
[1241]



[1242] 按照工序C,由3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(200mg, 0.62mmol)获得白色固体状的3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(171mg, 88%)。LC-MS (ESI) : $m/z (M+1)^+ = 310.26$ 。

[1243] 3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物 I-91)

[1244]

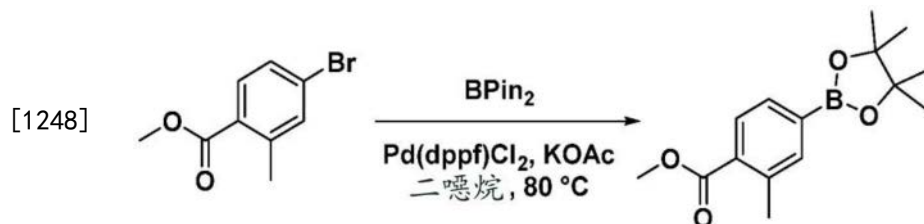


[1245] 按照一般工序D,从3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(80mg, 0.26mmol)和吡啶-3-基甲胺(33mg, 0.31mmol)开始,得到2种阻转异构体形式的3-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺。两者均为白色固体(43mg, 41%)。LC-MS (ESI) : $m/z (M+H)^+ = 400.33$ 。异构体1: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=7.7, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.08 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。异构体2: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.76 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=8.3\text{Hz}$,

2H), 2.50-2.44(m, 4H), 2.30(s, 3H), 1.08(t, J=7.3Hz, 3H)。

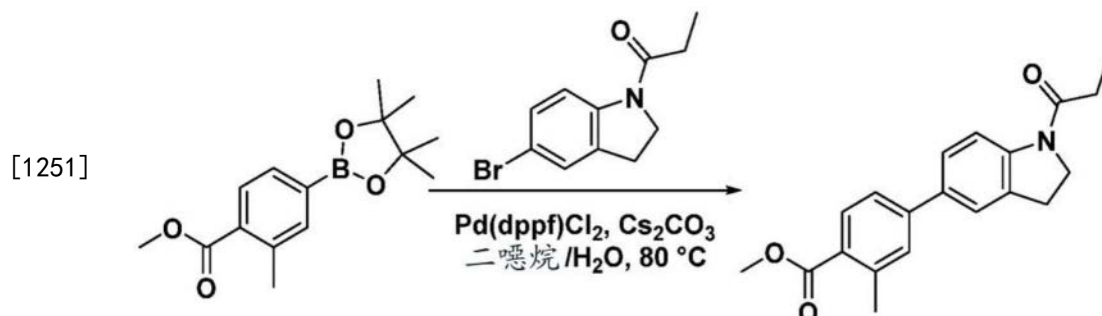
[1246] 2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物 I-93)

[1247] 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备



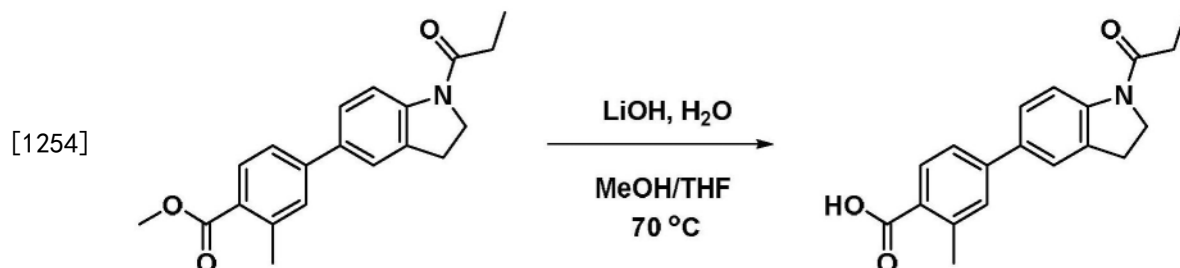
[1249] 按照工序G,由4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0g,8.7mmol)得到黄色固体状的2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.5g,定量产率)。LC-MS (ESI): $m/z(M+1)^+ = 277.21$ 。

[1250] 2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸甲酯的制备



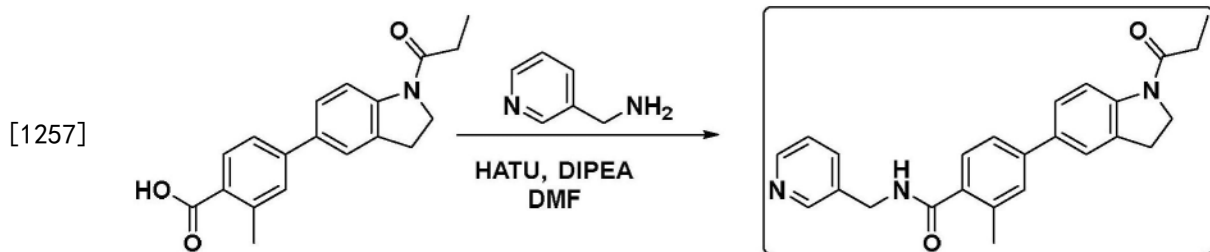
[1252] 按照工序B,由2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(817mg,2.96mmol)获得白色固体状的2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(450mg,47%)。LC-MS (ESI): $m/z(M+1)^+ = 324.40$ 。

[1253] 2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸的制备



[1255] 按照工序C,由2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸甲酯(150mg,0.46mmol)获得白色固体状的2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)苯甲酸(130mg,91%)。LC-MS (ESI): $m/z(M+1)^+ = 310.26$ 。

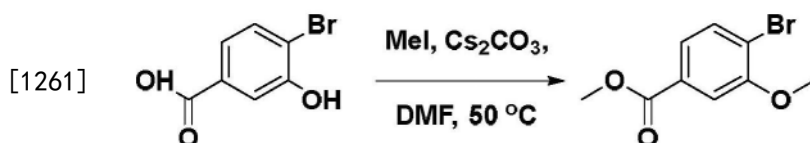
[1256] 2-甲基-4-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物 I-93)



[1258] 按照一般工序D,从2-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(80mg,0.26mmol)和吡啶-3-基甲胺(33mg,0.31mmol)开始,分离出2种阻转异构体形式的2-甲基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺。两者均为白色固体(56mg,54%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺=400.33。异构体1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.87(t,J=6.0Hz,1H),8.57(d,J=1.8Hz,1H),8.48(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.14(d,J=8.4Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.58(s,1H),7.55-7.47(m,3H),7.44(d,J=7.9Hz,1H),7.41-7.37(m,1H),4.47(d,J=6.0Hz,2H),4.12(t,J=8.5Hz,2H),3.20(t,J=8.4Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.39(s,3H),1.07(t,J=7.3Hz,3H)。异构体2:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.97(t,J=5.9Hz,1H),8.81(d,J=1.4Hz,1H),8.74(dd,J=5.3,1.0Hz,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.14(d,J=8.4Hz,1H),7.87(dd,J=7.9,5.5Hz,1H),7.66-7.45(m,5H),4.59(d,J=5.8Hz,2H),4.12(t,J=8.5Hz,2H),3.20(t,J=8.4Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.40(s,3H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

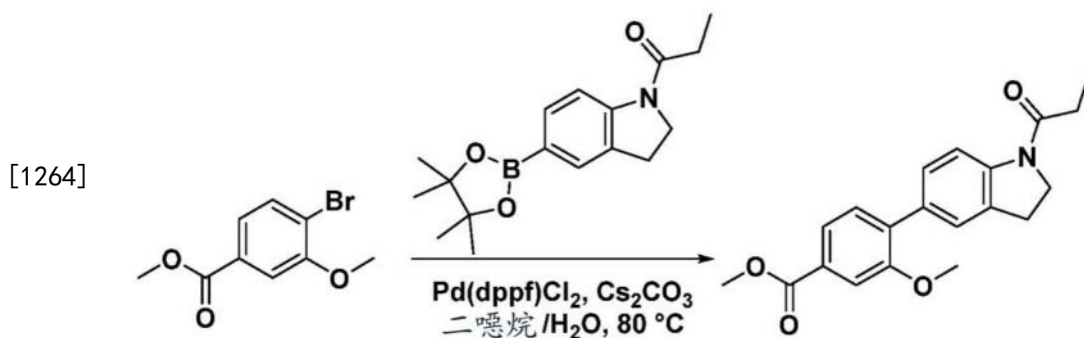
[1259] 3-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-94)

[1260] 4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯的制备



[1262] 工序M:向2-4-溴-3-羟基苯甲酸(2.5g,23.0mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入Cs₂CO₃(12.0g,69.0mmol)和甲基碘(4.1g,57.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌12小时。然后将其用DCM稀释并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1,v/v)纯化,得到白色固体状的4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯(2.4g,85%)。LC-MS(ESI): m/z (M)⁺=245.11,247.16。

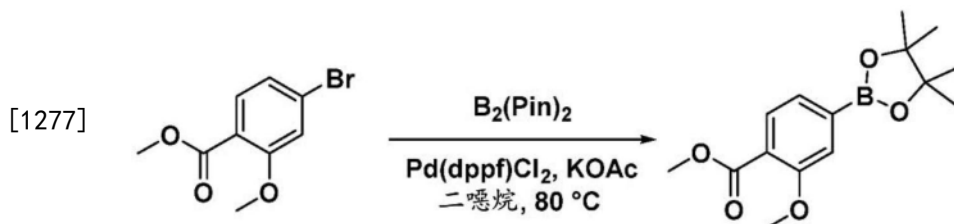
[1263] 3-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



[1265] 按照工序B,由4-溴-3-甲氧基苯甲酸甲酯(340mg,1.38mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚啉-1-基)丙-1-酮(500mg,1.66mmol)得到白色固体状

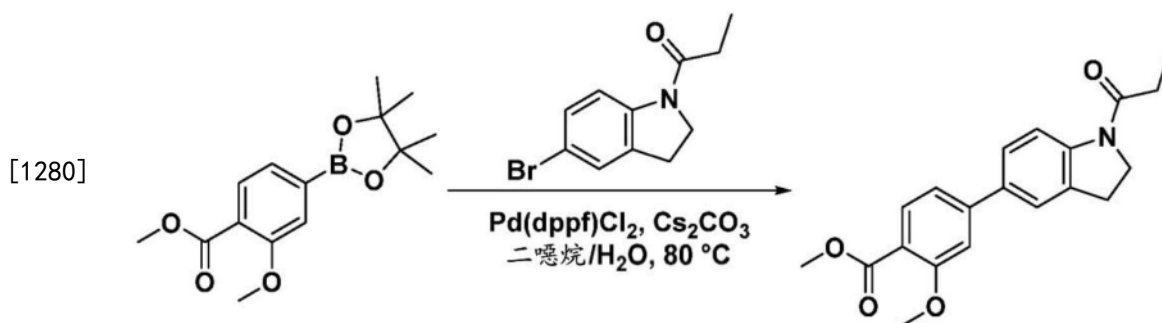
[1275] 按照工序M,由4-溴-2-羟基苯甲酸(5.0g,23.0mmol)获得白色固体状的4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(4.4g,78%)。LC-MS(ESI): $m/z(M)^+=245.01,247.01$ 。

[1276] 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备



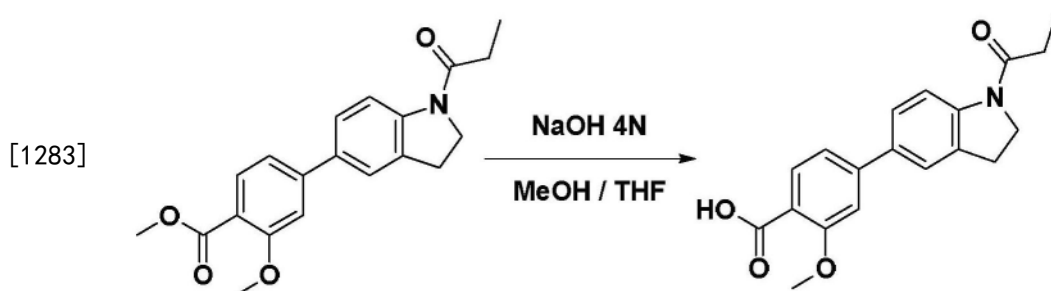
[1278] 按照工序G,由4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.0g,8.2mmol)获得黄色固体状的2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.1g,84%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=293.16$ 。

[1279] 2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



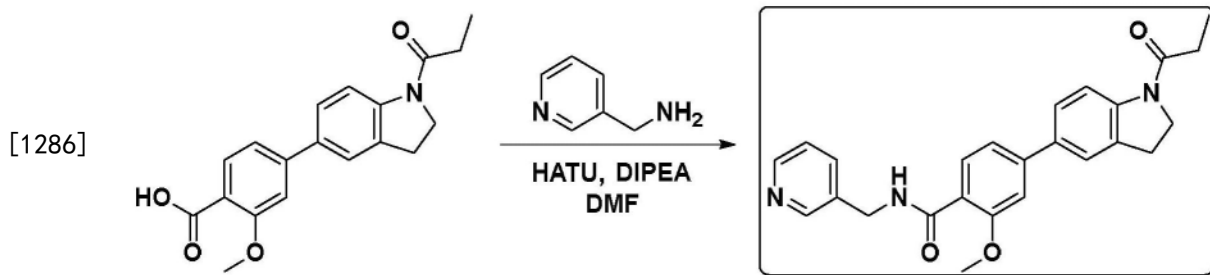
[1281] 按照工序B,由2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(500mg,1.71mmol)获得白色固体状的2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(700mg,定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=340.22$ 。

[1282] 2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1284] 按照工序F,从2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(300mg,0.88mmol)开始,得到白色固体状的2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(220mg,76%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=326.33$ 。

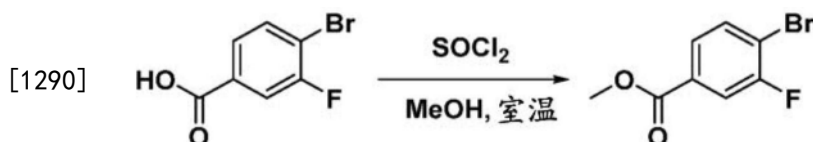
[1285] 2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-96)



[1287] 按照一般工序D,从2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg, 0.31mmol)和吡啶-3-基甲胺(40mg,0.37mmol)开始,获得白色固体状的2-甲氧基-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(33mg,25%)。LC-MS (ESI): m/z (M+H)⁺ = 416.21。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.79(t, J=6.1Hz, 1H), 8.56(d, J=1.7Hz, 1H), 8.45(dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.29(m, 3H), 4.53(d, J=6.1Hz, 2H), 4.13(t, J=8.5Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 3.21(t, J=8.3Hz, 2H), 2.49-2.46(m, 2H), 1.08(t, J=7.3Hz, 3H)。

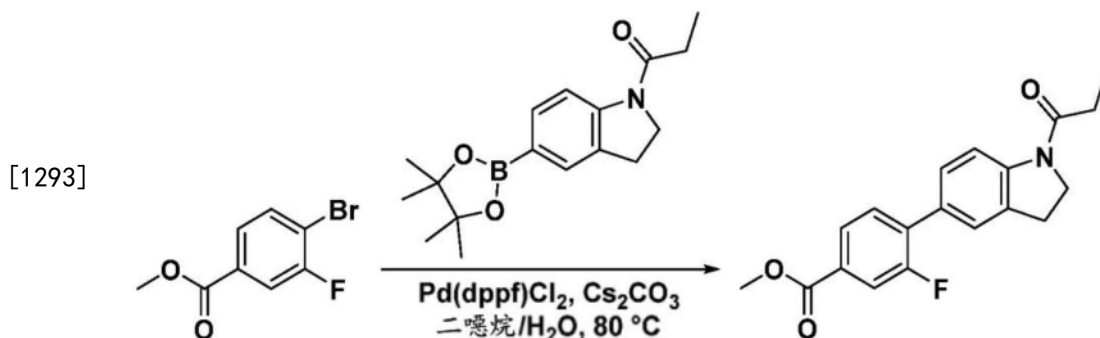
[1288] 3-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-97)

[1289] 4-溴-3-氟苯甲酸甲酯的制备



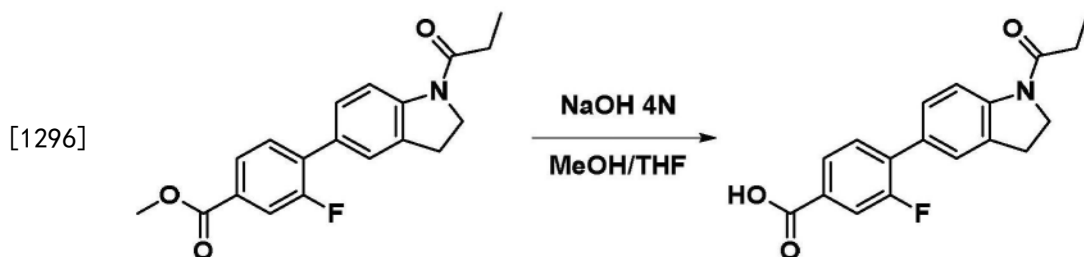
[1291] 工序N:向4-溴-3-氟苯甲酸(2.5g, 11.4mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中添加SOCl₂(4.0g, 34.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10h,然后在减压下浓缩。将其用DCM稀释并用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到黄色固体状的4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(2.6g, 98%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1)⁺ = 233.01。

[1292] 3-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



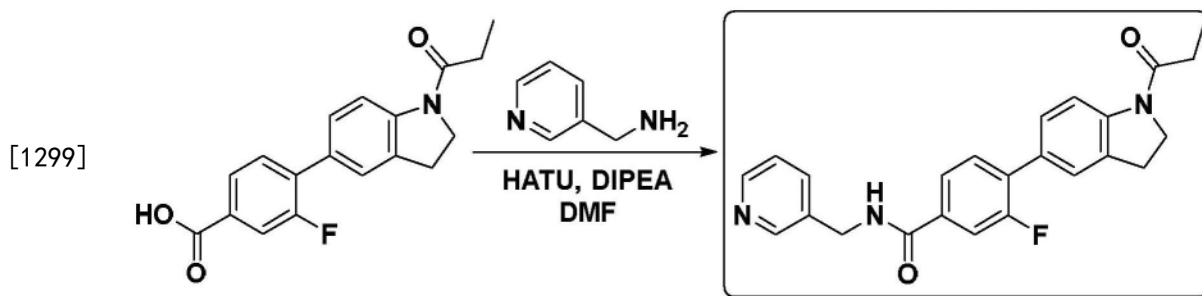
[1294] 按照工序B,由4-溴-3-氟苯甲酸甲酯(321mg, 1.38mmol)得到白色固体状的3-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(320mg, 97%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1)⁺ = 328.27。

[1295] 3-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1297] 按照工序F,从3-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酸酯(320mg,0.98mmol)开始,得到白色固体状的3-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酸(220mg,70%)。LC-MS(ESI): m/z $(M+1)^+ = 314.41$ 。

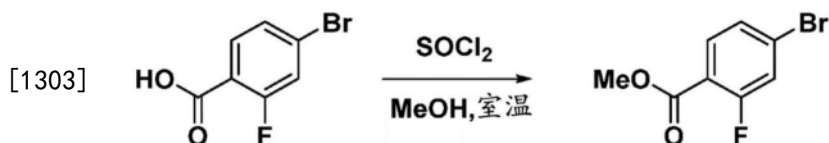
[1298] 3-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-97)



[1300] 按照一般工序D,从3-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.31mmol)和吡啶-3-基甲胺(41mg,0.38mmol)开始,获得白色固体状的3-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(35mg,27%)。LC-MS(ESI): m/z $(M+H)^+ = 404.33$ 。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.25(t, $J=5.8$ Hz,1H),8.81(d, $J=1.2$ Hz,1H),8.73(d, $J=4.6$ Hz,1H),8.30(d, $J=8.0$ Hz,1H),8.11(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.86(dd, $J=7.9,5.5$ Hz,1H),7.61-7.54(m,2H),7.39(d, $J=7.6$ Hz,2H),7.30(d, $J=8.3$ Hz,1H),4.64(d, $J=5.7$ Hz,2H),4.11(t, $J=8.5$ Hz,2H),3.83(s,3H),3.18(t, $J=8.3$ Hz,2H),2.49-2.42(m,2H),1.08(t, $J=7.3$ Hz,3H)。

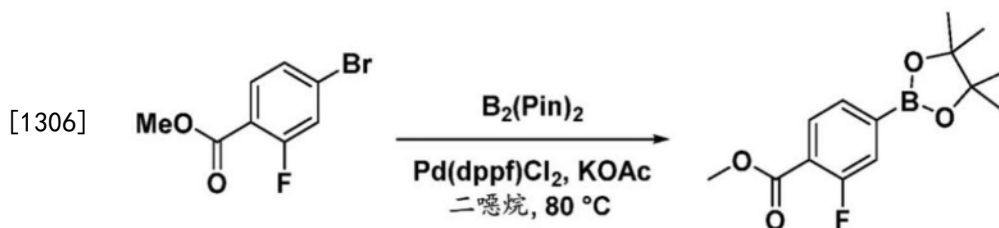
[1301] 2-氟-4-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-98)

[1302] 4-溴-2-氟苯甲酸甲酯的制备



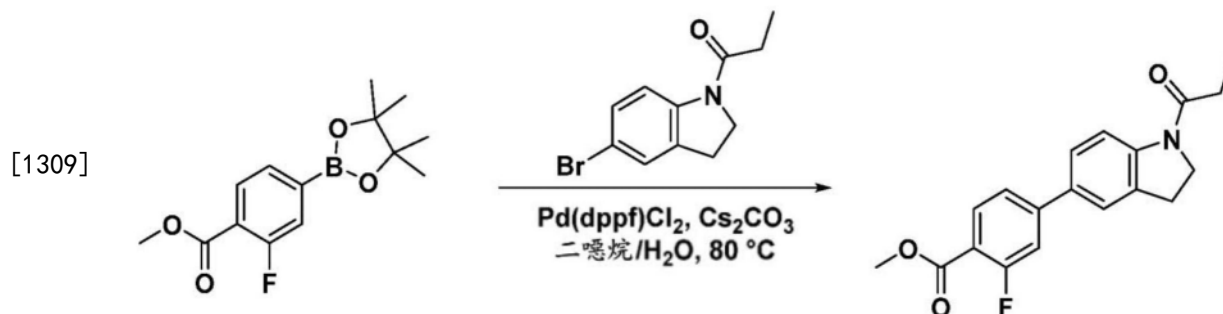
[1304] 按照工序N,由4-溴-2-氟苯甲酸(5.0g,22.8mmol)获得黄色固体状的4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(4.5g,85%)。LC-MS(ESI): m/z $(M+1)^+ = 233.11, 235.02$ 。

[1305] 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯的制备



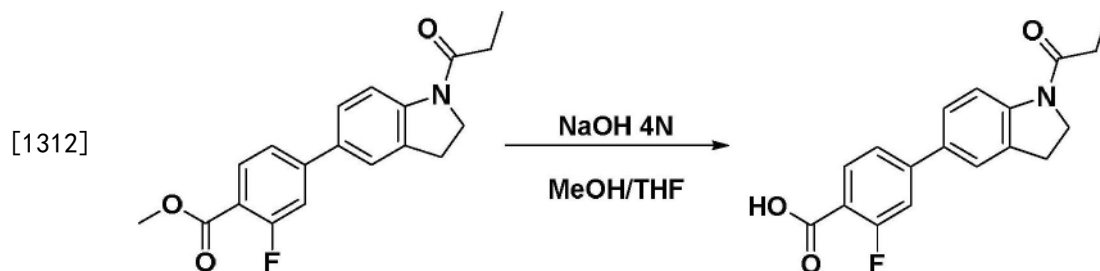
[1307] 按照工序G,由4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(2.0g,8.6mmol)获得黄色固体状的2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.2g,91%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=281.16$ 。

[1308] 2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



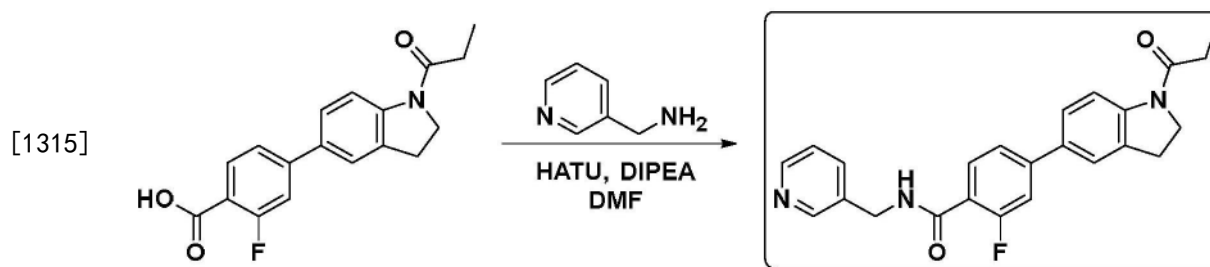
[1310] 按照工序B,由2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(500mg,1.79mmol)和1-(5-溴吲哚啉-1-基)丙-1-酮(378mg,1.49mmol)获得白色固体状的2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(500mg,定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=328.17$ 。

[1311] 2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1313] 按照工序F,从2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(250mg,0.76mmol)开始,得到白色固体状的2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(180mg,76%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+=314.33$ 。

[1314] 2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-98)

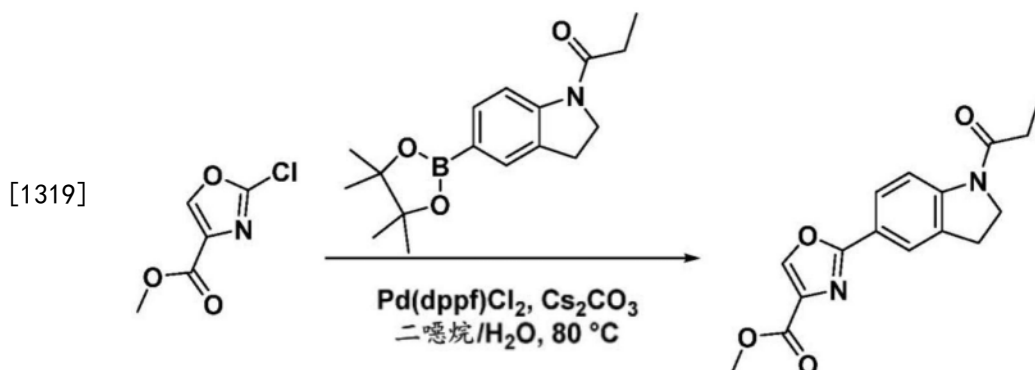


[1316] 按照一般工序D,从2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(100mg,0.32mmol)和吡啶-3-基甲胺(41mg,0.38mmol)开始,得到白色固体状的2-氟-4-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(38mg,29%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+H)^+=404.74$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.22(t,J=5.8Hz,1H),8.57(d,J=1.7Hz,1H),8.47(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.82-7.76(m,2H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.64(t,J=8.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.42-7.35(m,2H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),4.13(t,J=8.5Hz,2H),

3.21 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

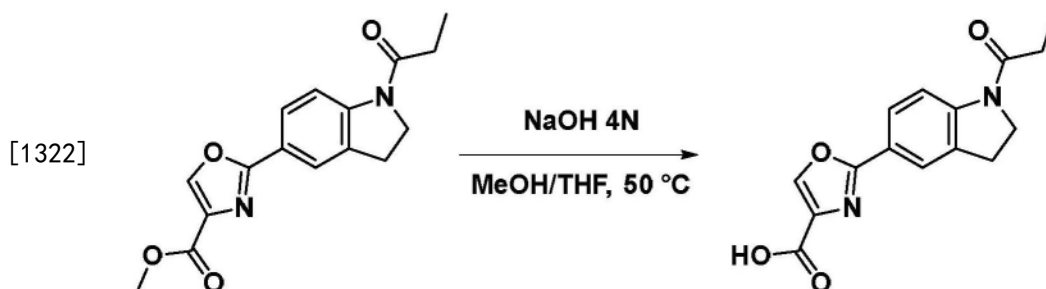
[1317] 2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)噁唑-4-甲酰胺的合成(化合物I-187)

[1318] 2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备



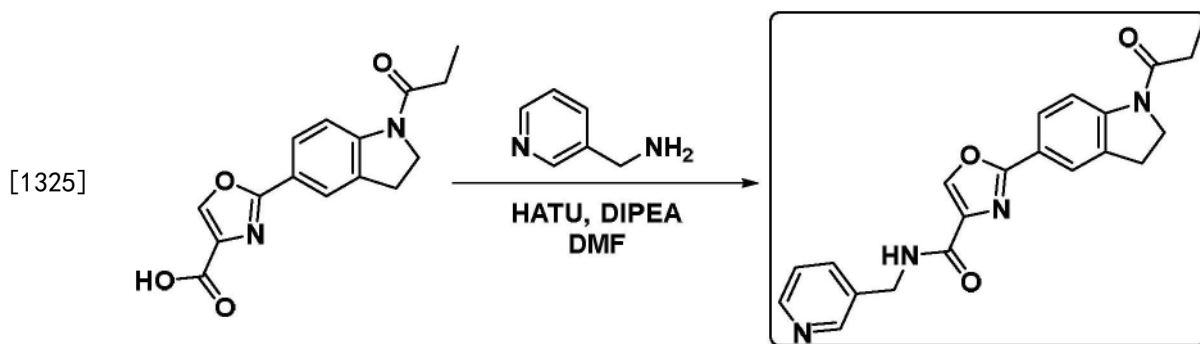
[1320] 按照工序B,由2-氯噁唑-4-甲酸甲酯(250mg,1.46mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶啉-1-基)丙-1-酮(500mg,1.72mmol)得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(340mg,74%)。LC-MS(ESI): m/z ($\text{M}+1$)⁺=315.33。

[1321] 2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸的制备



[1323] 按照工序F,从2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(150mg,0.47mmol)开始,得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸(286mg,66%)。LC-MS(ESI): m/z ($\text{M}+1$)⁺=287.22。

[1324] 2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)噁唑-4-甲酰胺的制备(化合物I-187)

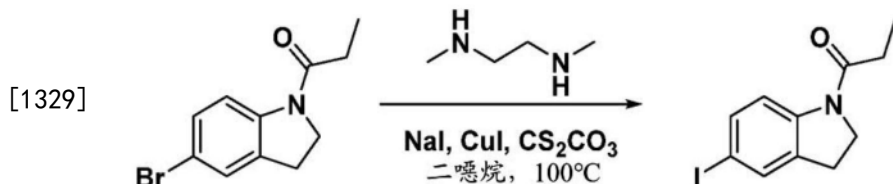


[1326] 按照一般工序D,从2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)噁唑-4-甲酸(90mg,0.31mmol)和吡啶-3-基甲胺(41mg,0.38mmol)开始,获得白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)噁唑-4-甲酰胺(50mg,43%)。LC-MS(ESI): m/z ($\text{M}+1$)⁺=377.33。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

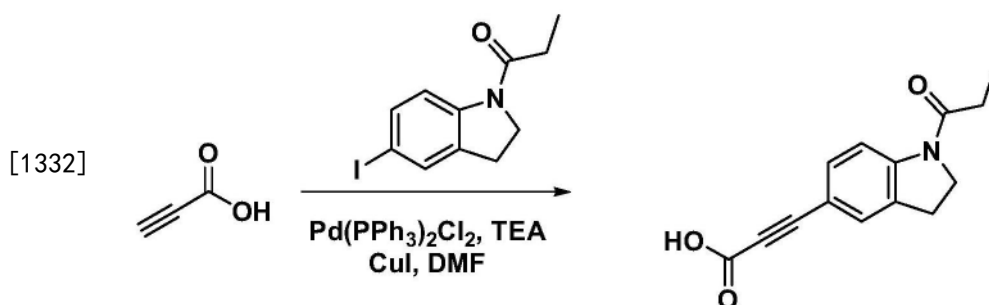
[1327] 3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)丙炔酰胺的合成(化合物I-201)

[1328] 1-(5-碘吲哚啉-1-基)丙-1-酮的制备



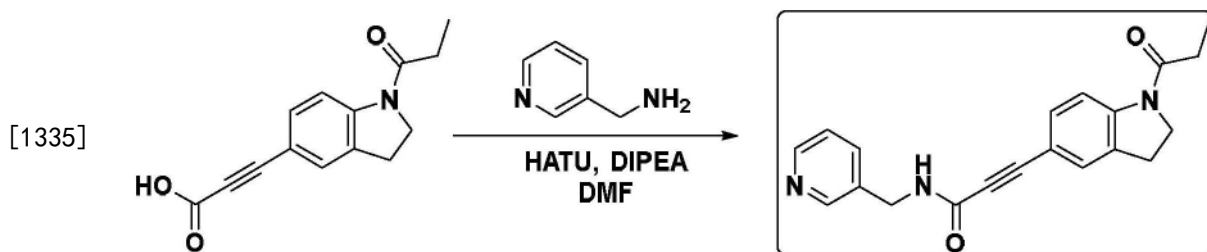
[1330] 向1-(5-溴吲哚啉-1-基)丙-1-酮(1.2g, 4.7mmol)在二噁烷中的混合物中加入N,N'-二甲基乙二胺(124mg, 1.4mmol)、NaI(2.1g, 14.0mmol)、CuI(2.6g, 14.0mmol)和 Cs_2CO_3 (1.4g, 4.29mmol)。将反应混合物在100°C下搅拌50小时。然后将其用DCM/IPA稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1, v/v)纯化残余物,得到白色固体状的1-(5-碘吲哚啉-1-基)丙-1-酮(1.3g, 91%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) $^+$ = 301.11。

[1331] 3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)丙炔酸的制备



[1333] 向1-(5-碘吲哚啉-1-基)丙-1-酮(105mg, 1.5mmol)在DMF/TEA(1:1, 4mL)中的混合物中加入CuI(2.6g, 14.0mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (21mg, 0.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。然后将其用DCM/IPA稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色固体状的3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)丙炔酸(粗产物200mg, 定量产率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) $^+$ = 244.12。

[1334] 3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)丙炔酰胺的制备(化合物I-201)

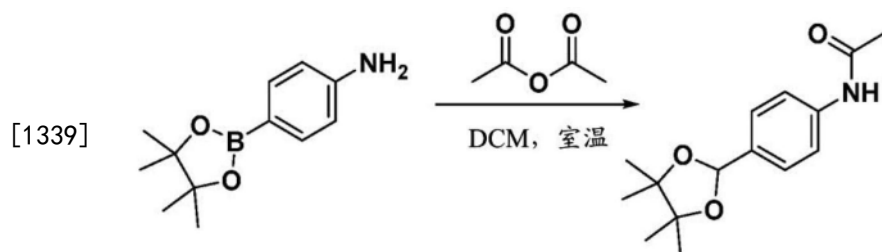


[1336] 按照一般工序D,从3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)丙炔酸(150mg, 0.62mmol)和吡啶-3-基甲胺(80mg, 0.74mmol)开始,得到白色固体状的3-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)丙炔酰胺(5.9mg, 3%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+H$) $^+$ = 334.22。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-

d_g) δ 9.27 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.48 (dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 4.36 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.14 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

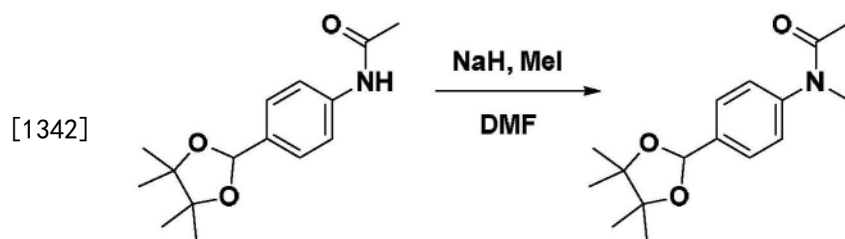
[1337] 5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的合成(化合物I-202)

[1338] N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺的制备



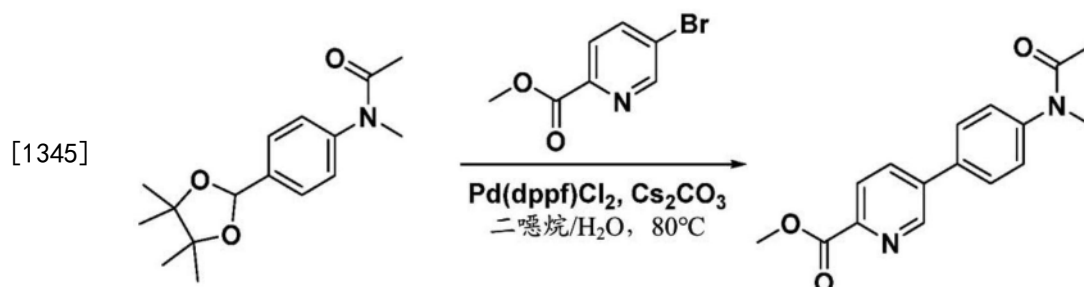
[1340] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(3.0g, 13.7mmol)在DCM(70mL)中的混合物中加入乙酸酐(7.0g, 68.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10小时。然后将其在减压下浓缩并将得到的残余物通过硅胶快速柱色谱法(PE/EA1:1, v/v)纯化,得到黄色固体状的N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺(3.1g, 87%)。LC-MS(ESI): $m/z(M+1)^+ = 262.31$ 。

[1341] N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺的制备



[1343] 向N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺(1.5g, 5.7mmol)在THF(20mL)中的混合物中加入NaH(60%, 344mg, 8.6mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌5分钟。然后加入MeI(6.5g, 46.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10小时。将其用DCM稀释并用 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(DCM/MeOH 4:1, v/v)纯化所得残余物,得到白色固体状的N-甲基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺(1.7g, 定量产率)。LC-MS(ESI): $m/z(M)^+ = 276.22$ 。

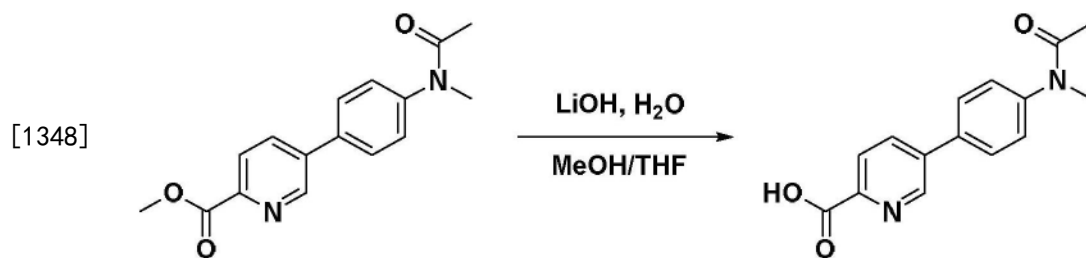
[1344] 5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸甲酯的制备



[1346] 按照工序B,由N-甲基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)乙酰胺

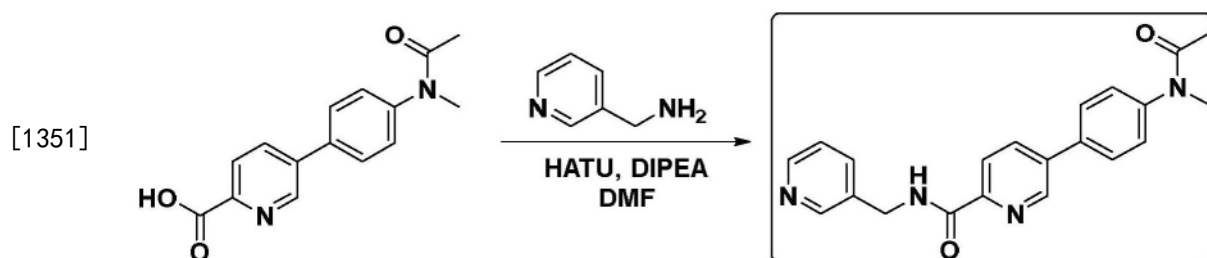
(500mg, 1.82mmol) 得到白色固体状的5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸甲酯(800mg, 定量产率)。LC-MS (ESI) : m/z (M-100)⁺ = 285.33。

[1347] 5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸的制备



[1349] 按照工序C, 由5-(N-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸酯(800mg, 2.8mmol) 得到白色固体状的5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸(粗产物800mg, 定量产率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1)⁺ = 271.29。

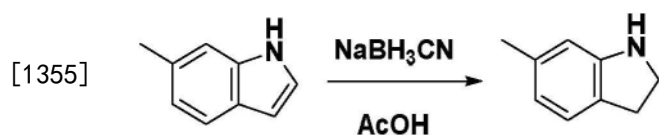
[1350] 5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的制备(化合物I-202)



[1352] 按照一般工序D, 从5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)吡啶甲酸(150mg, 0.56mmol) 和吡啶-3-基甲胺(72mg, 0.67mmol) 开始, 获得白色固体状的5-(4-(N-甲基乙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺(46.7mg, 23%)。LC-MS (ESI) : m/z (M+H)⁺ = 361.27。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (t, J = 6.3Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.6Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.3Hz, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 4.54 (d, J = 6.4Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

[1353] 4-(6-甲基-1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的合成(化合物I-203)

[1354] 6-甲基吡啶的制备



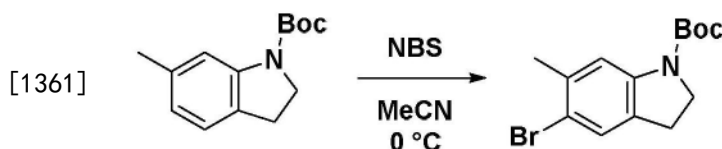
[1356] 在0℃下, 向6-甲基-1H-吡啶(2.0g, 15.25mmol) 在AcOH(20mL) 中的混合物中添加NaBH₃CN(1.9g, 30.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。LC-MS显示反应完全, 用NaOH中和, 用EtOAc萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到无色油状的6-甲基吡啶(2.09g, 定量产率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1)⁺ = 134.15。

[1357] 6-甲基吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备



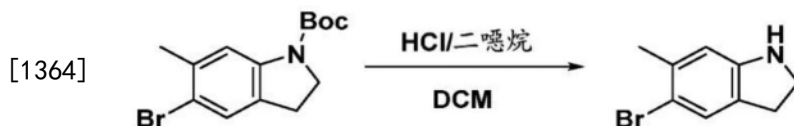
[1359] 向6-甲基吲哚啉(2.09g, 15.7mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.14g, 23.5mmol)和 Et_3N (4.36mL, 31.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC显示反应完全,然后将反应用盐水洗涤。将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(10~20% EtOAc 的PE溶液, v/v)纯化得到的残余物,得到白色固体状的6-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(3.92g, 定量产率)。

[1360] 5-溴-6-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的制备



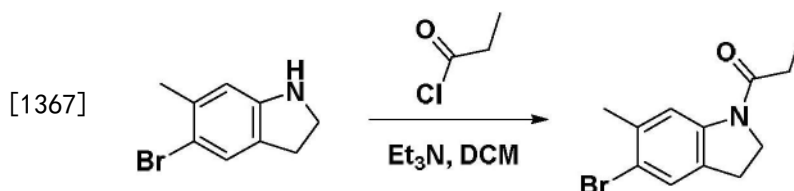
[1362] 按照工序K,由6-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(3.0g, 12.9mmol)获得黄色固体状的5-溴-6-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 定量产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.76(s, 1H), 7.26(s, 1H), 3.96(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.04(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 2.35(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

[1363] 5-溴-6-甲基吲哚啉的制备



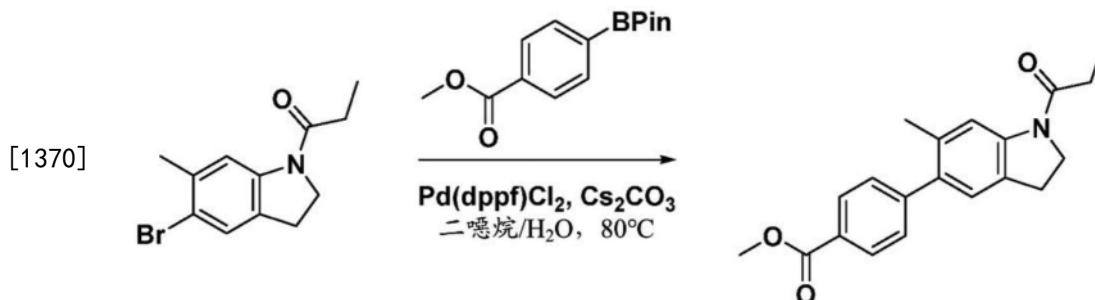
[1365] 按照工序E,从5-溴-6-甲基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 19.2mmol)开始。浓缩反应混合物,并原样用于下一步。LC-MS (ESI): m/z $(\text{M}+1)^+ / (\text{M}+2)^+ = 212.11/214.16$ 。

[1366] 1-(5-溴-6-甲基吲哚啉-1-基)丙-1-酮的制备



[1368] 按照工序L,从5-溴-6-甲基吲哚啉(3.68g, 17.4mmol)开始,获得白色固体状的1-(5-溴-6-甲基吲哚啉-1-基)丙-1-酮(2.3g, 49%)。LC-MS (ESI): m/z $(\text{M}+1)^+ / (\text{M}+2)^+ = 268.11/270.11$ 。

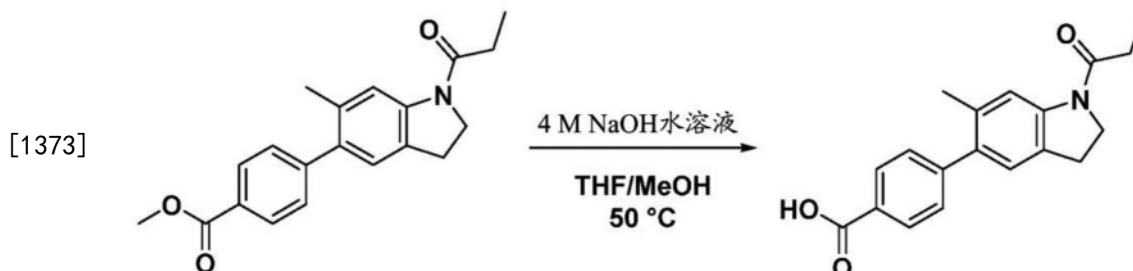
[1369] 4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯的制备



[1371] 按照工序B,由1-(5-溴-6-甲基吲哚啉-1-基)丙-1-酮(2.3g, 8.58mmol)和4-(4,4,

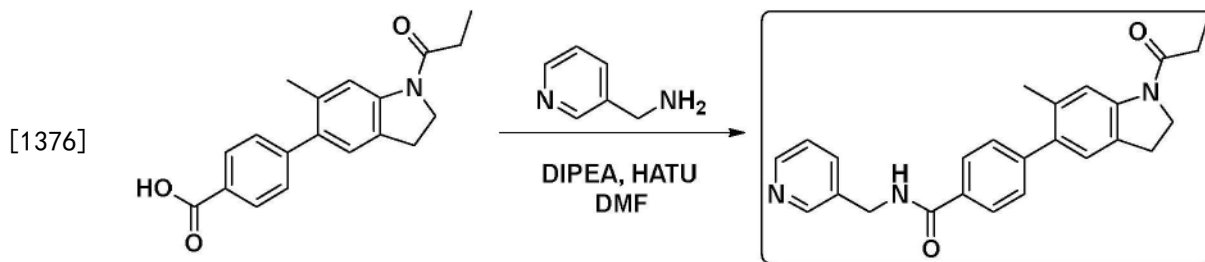
5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(2.3g,12.87mmol)获得浅黄色固体状的4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(2.36g,85%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+H)⁺ = 324.22。

[1372] 4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸的制备



[1374] 向4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸甲酯(2.36g,7.30mmol)在MeOH/THF(20/20mL)中的溶液中加入4N NaOH(5mL)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。LC-MS显示反应完成。将混合物冷却至RT,并用HCl中和,然后过滤。在减压下浓缩滤液,得到白色固体状的4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(610mg,23%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺ = 310.21。

[1375] 4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺的制备(化合物I-203)



[1377] 按照工序D,从4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)苯甲酸(150mg,0.48mmol)和吡啶-3-基甲胺(78mg,0.73mmol)开始。通过制备型HPLC(C18,10~100%乙腈在具有0.1%甲酸的水中的溶液)纯化,得到白色固体状的2种阻转异构体形式的4-(6-甲基-1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺(51.4mg,26%和47.3mg,24%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1)⁺/m/z (M+1)⁺ = 400.05/400.32。异构体1:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.14(t,J=5.9Hz,1H),8.57(d,J=1.7Hz,1H),8.47(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),8.05(s,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.44-7.34(m,3H),7.09(s,1H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),4.10(t,J=8.4Hz,2H),3.13(t,J=8.2Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.21(s,3H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。异构体2:¹H NMR δ9.25(t,J=5.8Hz,1H),8.84(d,J=1.4Hz,1H),8.75(d,J=4.5Hz,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),8.06(s,1H),7.99-7.86(m,3H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),7.09(s,1H),4.64(d,J=5.7Hz,2H),4.10(t,J=8.4Hz,2H),3.13(t,J=8.2Hz,2H),2.49-2.45(m,2H),2.21(s,3H),1.08(t,J=7.3Hz,3H)。

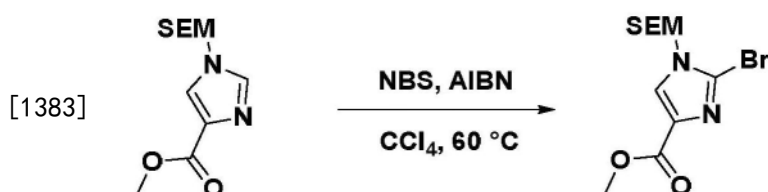
[1378] 2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的合成(化合物I-208)

[1379] 1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的制备



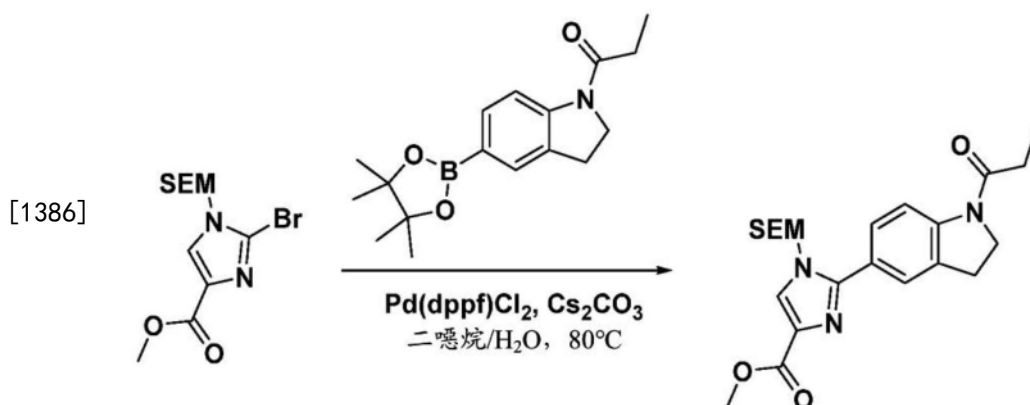
[1381] 向1H-咪唑-4-甲酸甲酯(2.0g, 15.9mmol)在DMF(30mL)中的混合物中加入DIPEA(4.1g, 31.72mmol), 然后逐滴加入SEM-Cl(4.0g, 23.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h, 然后用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法(30~50%EtOAc的PE溶液, v/v)纯化, 得到无色油状的1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(2.13g, 52%)。LC-MS(ESI): m/z(M+)⁺=257.21。

[1382] 2-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的制备



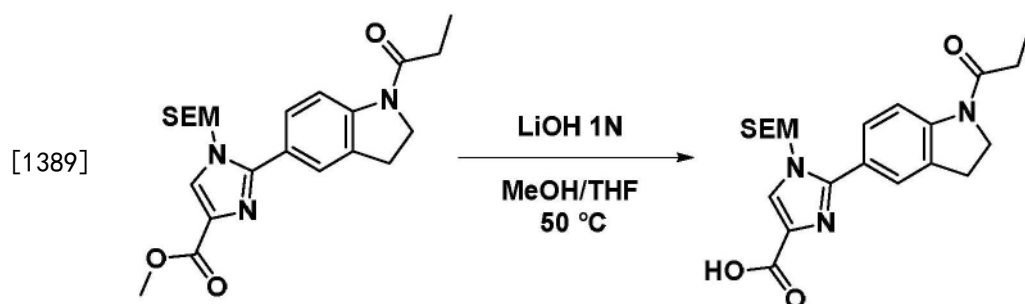
[1384] 向1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(1.0g, 3.9mmol)在CCl₄(50mL)中的混合物中加入NBS(649mg, 3.9mmol)和AIBN(催化)。将反应混合物在60°C下搅拌4小时。LC-MS显示反应完成。将其冷却至RT, 用饱和NH₄Cl洗涤并用CH₂Cl₂(2×50mL)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速柱色谱法(40~60%EtOAc的PE溶液, v/v)纯化, 得到浅黄色固体状的2-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(700mg, 53%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.77(s, 1H), 5.31(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.55(dd, J=8.7, 7.7Hz, 2H), 0.95-0.91(m, 2H), 0.004(s, 9H)。

[1385] 2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯的制备



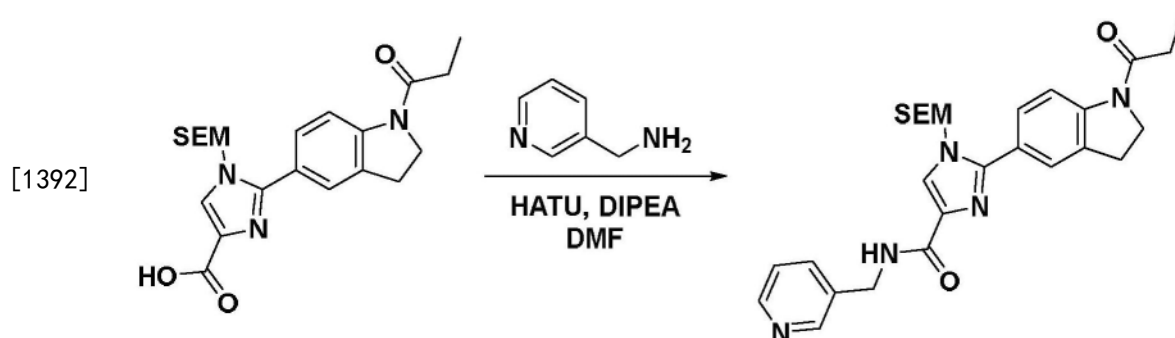
[1387] 按照工序B, 由2-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(380mg, 1.13mmol)和1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吲哚啉-1-基)丙-1-酮(340mg, 1.13)获得白色固体状的2-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(135mg, 27%)。

[1388] 2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸的制备



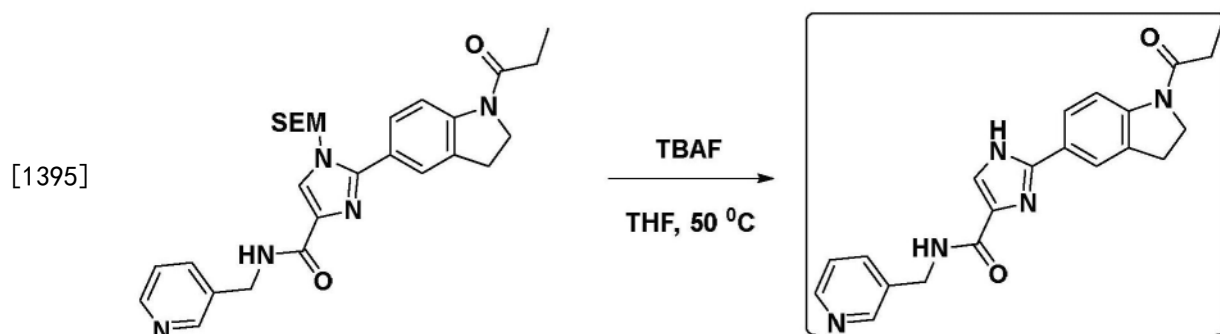
[1390] 向2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯(135mg,0.31mmol)在MeOH/THF(5/5mL)中的溶液中加入1N LiOH(1mL)。将混合物在50℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将其冷却至RT,用HCl中和,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(120mg,93%)。

[1391] 2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的制备



[1393] 按照一般工序D,从2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酸(120mg,0.29mmol)和吡啶-3-基甲胺(40mg,0.35mmol)开始,得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(130mg,89%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)⁺=506.31。

[1394] 2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的制备(化合物I-208)

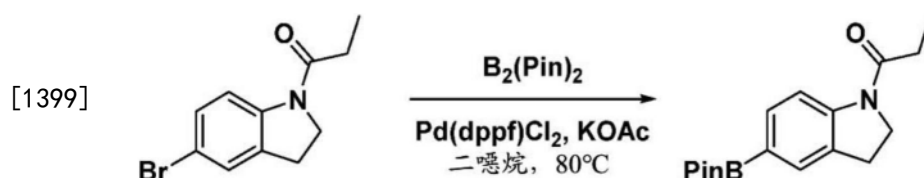


[1396] 向2-(1-丙酰基吡啶-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙

氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(130mg, 0.26mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF/THF(5mL)。将混合物在50℃下搅拌16小时。LC-MS显示反应完成。将其冷却至室温,并通过制备型HPLC(C18, 10~100%乙腈在含0.1%甲酸的水中的溶液)纯化,得到白色固体状的2-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(3.4mg, 26%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺/(M+1)⁺/2=376.23/188.62。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.84(s, 1H), 8.56(t, J=7.1Hz, 2H), 8.45(dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H), 8.13(d, J=8.2Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.79(d, J=7.9Hz, 1H), 7.72(dd, J=7.4, 5.5Hz, 2H), 7.35(dd, J=7.7, 4.8Hz, 1H), 4.47(d, J=6.2Hz, 2H), 4.12(t, J=8.4Hz, 2H), 3.19(t, J=8.3Hz, 2H), 2.46(d, J=7.2Hz, 2H), 1.07(t, J=7.3Hz, 3H)。

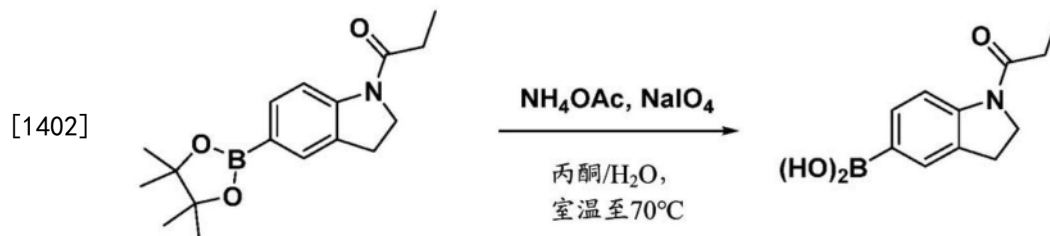
[1397] 1-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺的合成(化合物I-209)

[1398] 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶啉-1-基)丙-1-酮的制备



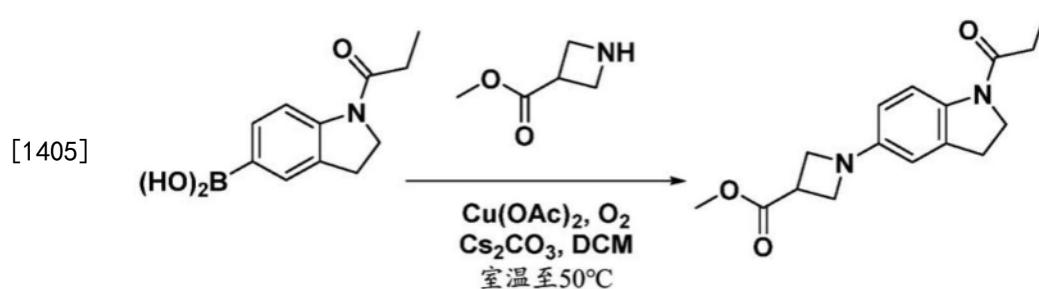
[1400] 按照工序G,由1-(5-溴吡啶啉-1-基)丙-1-酮(1.0g, 3.93mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼烷)(1.5g, 5.90mmol)得到白色固体状的1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶啉-1-基)丙-1-酮(1.24g, 定量产率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺=302.26。

[1401] (1-丙酰基吡啶啉-5-基)硼酸的制备



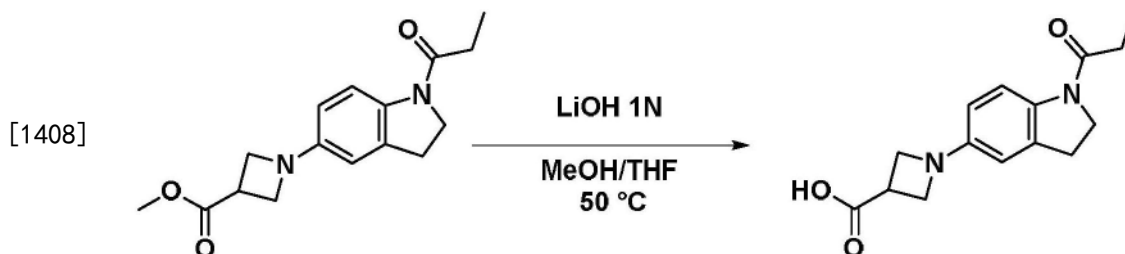
[1403] 向1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶啉-1-基)丙-1-酮(500mg, 1.66mmol)在丙酮/水(10/10mL)中的溶液中加入NaIO₄(800mg, 3.74)和NH₄OAc(288mg, 3.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后在70℃下搅拌4h。将其在减压下浓缩。将所得残余物用EtOH洗涤,过滤,并在减压下浓缩,得到白色固体状的(1-丙酰基吡啶啉-5-基)硼酸(260mg, 70%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)⁺=220.21。

[1404] 1-(1-丙酰基吡啶啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯的制备



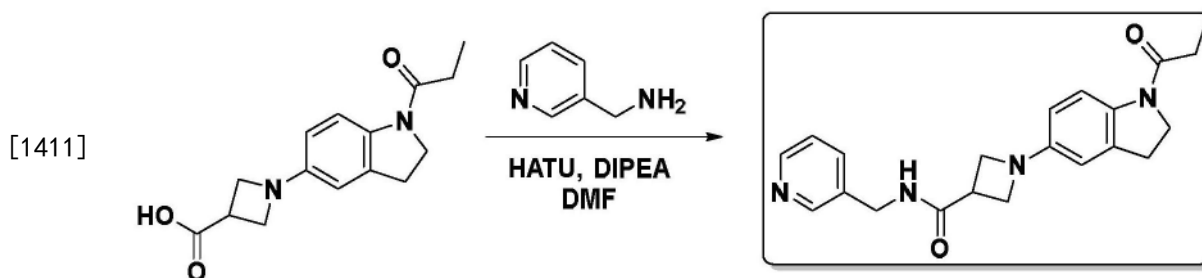
[1406] 向(1-丙酰基吲哚啉-5-基)硼酸(100mg, 0.46mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的混合物中加入氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(106mg, 0.93)、 Et_3N (94mg, 0.93mmol)和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10mg, 0.05mmol)。将反应混合物在室温下在 O_2 下搅拌16小时,然后在 50°C 下搅拌2小时。然后将其通过硅胶快速柱色谱法(30~50% EtOAc 的PE溶液, v/v)纯化,得到白色固体状的1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(70mg, 53%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$)⁺ = 289.16。

[1407] 1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的制备



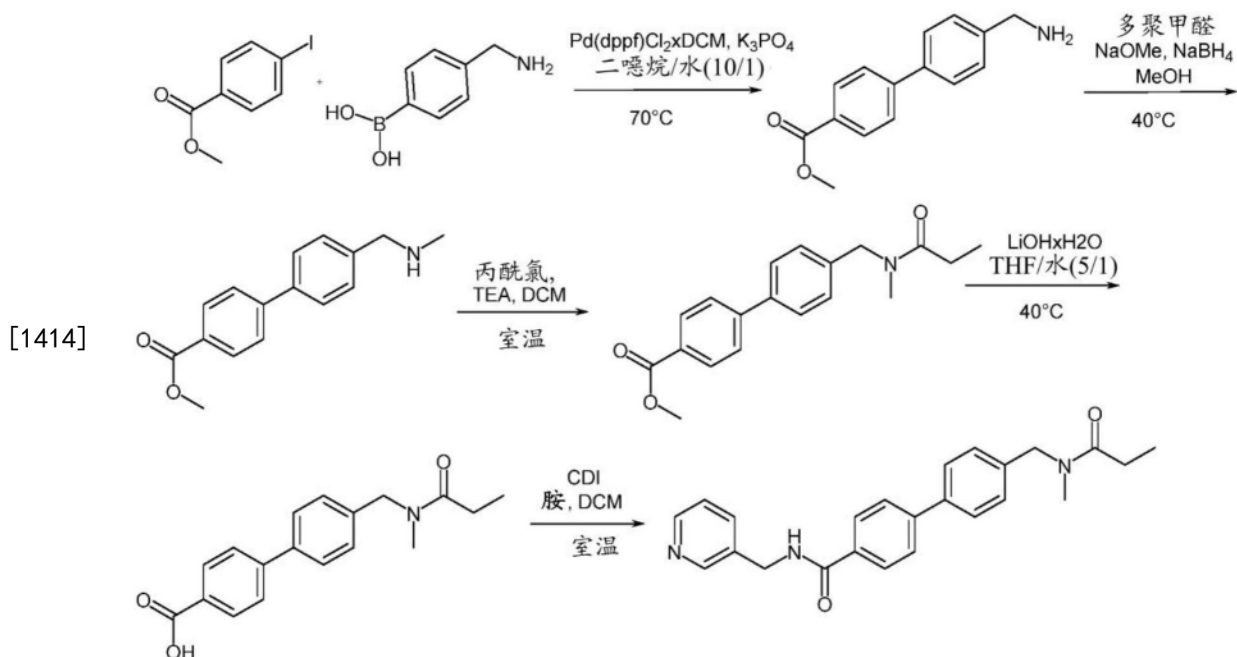
[1409] 向1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(70mg, 0.24mmol)在 MeOH/THF (5/5mL)中的溶液中添加 LiOH 1N(1mL)。将反应混合物在 50°C 下搅拌过夜。然后将其冷却至RT,用1N HCl 中和,并在减压下浓缩,得到白色固体状的1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(60mg, 90%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$)⁺ = 274.16。

[1410] 1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺的制备(化合物I-209)

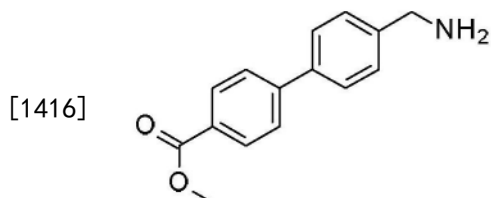


[1412] 按照一般工序D,从1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(60mg, 0.22mmol)和吡啶-3-基甲胺(36mg, 0.44mmol)开始,获得白色固体状的1-(1-丙酰基吲哚啉-5-基)-N-(吡啶-3-基甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(2.87mg, 3%) LC-MS (ESI): m/z ($M+1$)⁺ = 365.54。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=7.7, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.36 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.37 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[1413] 4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-228)

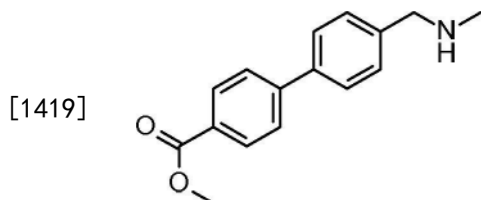


[1415] 4'- (氨基甲基) - [1,1'-联苯] -4-甲酸甲酯的制备



[1417] 向4-碘苯甲酸甲酯 (615mg, 2.3mmol) 和 (4-硼苯基) 甲基氯化铵 (400mg, 2.1mmol) 在1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (1.5mL) 的混合物中的溶液中加入K3PO4 (1.4g, 6.4mmol)。当添加 Pd (dppf) Cl₂·DCM (87mg, 0.11mmol) 时, 将反应混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物加热至70°C并搅拌过夜。冷却至室温后, 加水 (15mL)。分离水层, 并将有机层在减压下浓缩。将剩余的残余物溶解在EtOAc中, 并用NaHCO₃的饱和溶液、然后盐水洗涤。将有机层在减压下浓缩并将剩余的残余物通过快速色谱法 (0-100% EtOAc的环己烷溶液, 然后0-100% MeOH的DCM溶液) 纯化, 得到4'- (氨基甲基) - [1,1'-联苯] -4-甲酸甲酯 (389mg, 76%)。LC-MS (方法2): R_t = 1.50min; m/z = 242.03 (M+H)⁺。

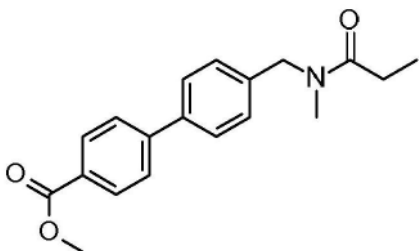
[1418] 4'- ((甲基氨基) 甲基) - [1,1'-联苯] -4-甲酸甲酯的制备



[1420] 向NaOMe (333mg, 6.2mmol) 在甲醇 (7.5mL) 中的悬浮液中加入多聚甲醛 (75mg, 2.5mmol) 和4'- (氨基甲基) - [1,1'-联苯] -4-甲酸甲酯 (300mg, 1.24mmol)。将反应混合物在40°C下搅拌过夜。加入NaBH₄ (141mg, 3.7mmol), 并在40°C下继续搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩。向残余物中加入水, 并将其用DCM萃取。将有机层在减压下浓缩, 并将剩余的残余物通过快速色谱法 (0-100% EtOAc的环己烷溶液) 纯化, 得到4'- ((甲基氨基) 甲基) - [1,1'-联苯] -4-甲酸甲酯 (35mg, 9%)。LC-MS (方法2): R_t = 0.94min; m/z = 256.07 (M+H)⁺。

[1421] 4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的制备

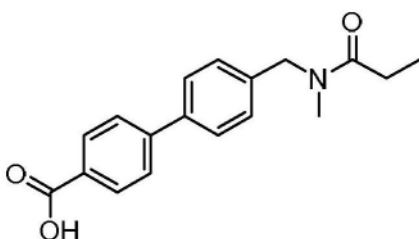
[1422]



[1423] 在0℃下,向4'-((甲基氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(35mg,0.127mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三乙胺(35μL,0.25mmol),然后加入丙酰氯(12.2μL,0.14mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌过夜直至完全转化。将反应混合物用0.1M HCl(2×2mL)洗涤。在减压下除去溶剂,得到4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(24mg,57%)。将粗产物原样用于下一步。LC-MS(方法2): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=312.02\text{(M+H)}^+$ 。

[1424] 4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸的制备

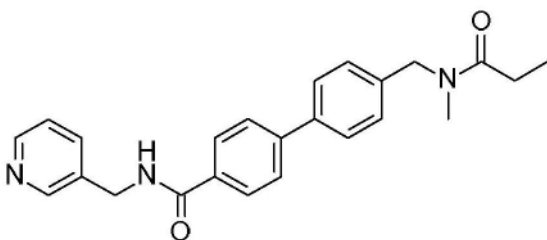
[1425]



[1426] 向4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(24mg,0.077mmol)在四氢呋喃(5mL)和水(1.0mL)的混合物中的溶液中加入LiOH·H₂O(10.7mg,0.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去THF。将水层另外用水(4ml)稀释,然后用1N HCl酸化至pH=2。通过过滤收集得到的沉淀物,用乙醚洗涤并在减压下干燥,得到白色固体状的4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(15mg,65%)。LC-MS(方法2): $R_t=0.58\text{min}$; $m/z=298.05\text{(M+H)}^+$ 。

[1427] 4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备(化合物I-228)

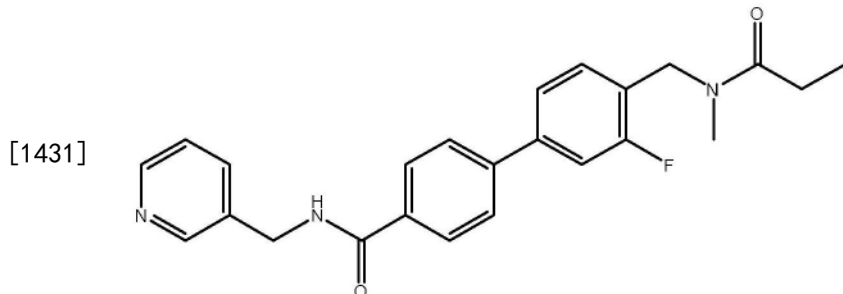
[1428]



[1429] 向4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(15mg,0.047mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加DIPEA(17μL,0.095mmol)、HATU(22mg,0.057mmol)和3-吡啶基甲胺(4.8μL,0.047mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,直到完全转化为所需产物。用水(2×5mL)洗涤反应混合物。将有机层在减压下浓缩,将剩余的残余物通过柱色谱法(10%MeOH的DCM溶液)纯化,得到无色油状的4'-((N-甲基丙酰胺基)甲基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(9mg,50%)。LC-MS(方法2): $R_t=0.85\text{min}$; $m/z=388.08\text{(M+H)}^+$ 。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.03(t,J=7.60Hz,3H)2.39(q,J=7.20Hz,2H)

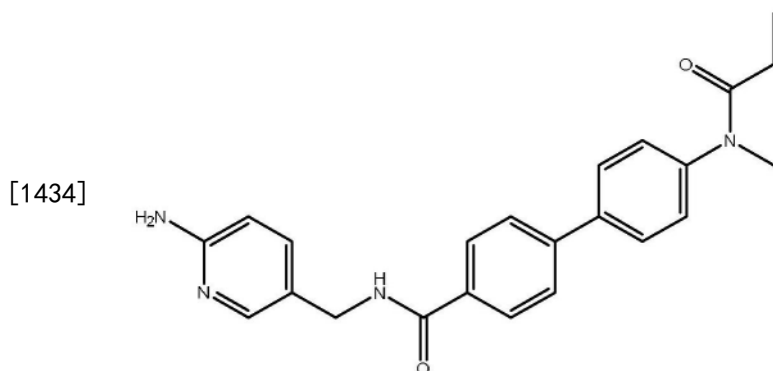
2.84(s, 2H) 2.92(s, 3H) 4.51(d, J=5.99Hz, 2H) 7.27-7.33(m, 3H) 7.68-7.80(m, 5H) 7.95(d, J=2.20Hz, 2H) 8.45(dd, J=4.65, 1.71Hz, 1H) 8.55(d, J=1.59Hz, 1H) 9.13(t, J=6.11Hz, 1H)。

[1430] 6-(2-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的合成(化合物I-285)



[1432] 化合物I-285以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS(方法5): $R_t = 2.59\text{min}$; $m/z = 406.61 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.04 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.94 (br. s, 3H), 4.52 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.87 (t, 1H)。

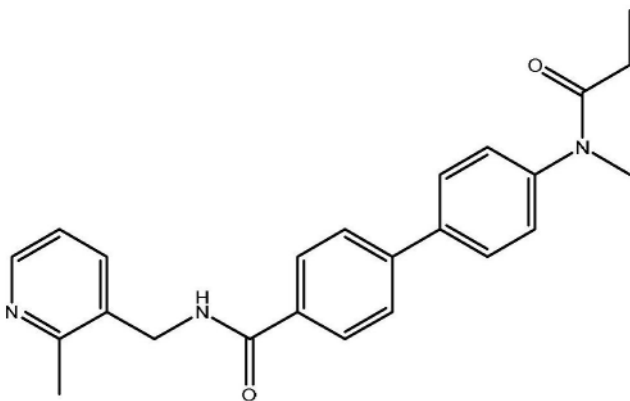
[1433] N-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-272)



[1435] 化合物I-272以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS(方法6): $R_t = 2.93\text{min}$; $m/z = 389.58 (M+H)^+$ 。 $^1\text{HNMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0.93 (t, J=7.49Hz, 3H) 2.10 (br. s., 2H) 3.19 (s, 3H) 4.28 (d, J=5.75Hz, 2H) 6.40 (d, J=8.01Hz, 2H) 7.33 (d, J=2.61Hz, 1H) 7.36 (d, J=2.44Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.71Hz, 2H) 7.78 (d, J=8.54Hz, 4H) 7.87 (d, J=1.74Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.54Hz, 2H) 8.89-8.98 (m, 1H)。

[1436] 4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-252)

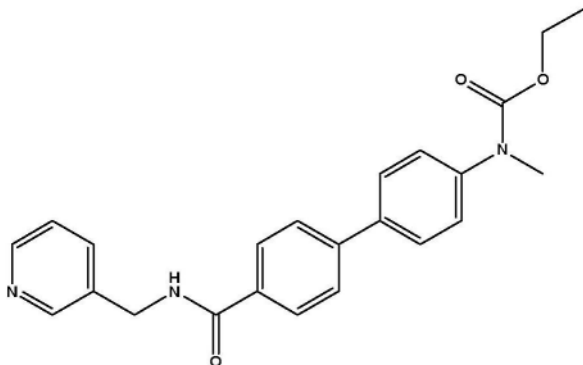
[1437]



[1438] 化合物I-252以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法5) : $R_t = 3.34\text{min}$; $m/z = 388.04 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.93 (m, 3H), 2.10 (br. s, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 - 7.84 (m, 4H), 8.00 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.08 (t, 1H)。

[1439] 4' - ((吡啶-3-基甲基)氨基甲酰基) - [1,1'-联苯] - 4-基) 氨基甲酸乙基甲酯的合成(化合物I-231)

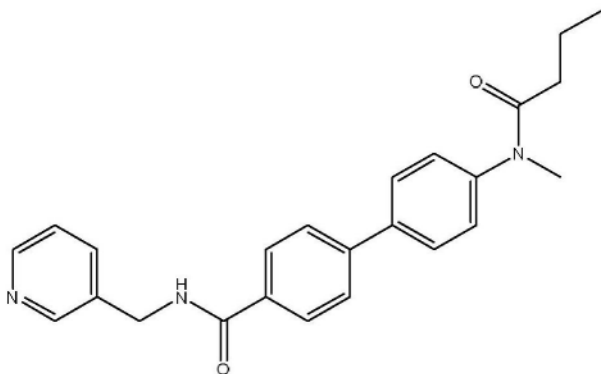
[1440]



[1441] 化合物I-231以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法2) : $R_t = 3.88\text{min}$; $m/z = 390.00 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.18 (t, $J = 7.02\text{Hz}$, 3H) 3.26 (s, 3H) 4.10 (q, $J = 7.12\text{Hz}$, 2H) 4.52 (d, $J = 5.80\text{Hz}$, 2H) 7.36 (dd, $J = 7.63, 4.58\text{Hz}$, 1H) 7.42 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 2H) 7.71-7.75 (m, 3H) 7.98 (d, $J = 8.24\text{Hz}$, 2H) 8.46 (dd, $J = 4.58, 1.53\text{Hz}$, 1H) 8.57 (d, $J = 1.83\text{Hz}$, 1H) 9.15 (t, $J = 5.95\text{Hz}$, 1H)。

[1442] 4' - (N-甲基丁酰胺基) - N-(吡啶-3-基甲基) - [1,1'-联苯] - 4-甲酰胺的合成(化合物I-230)

[1443]

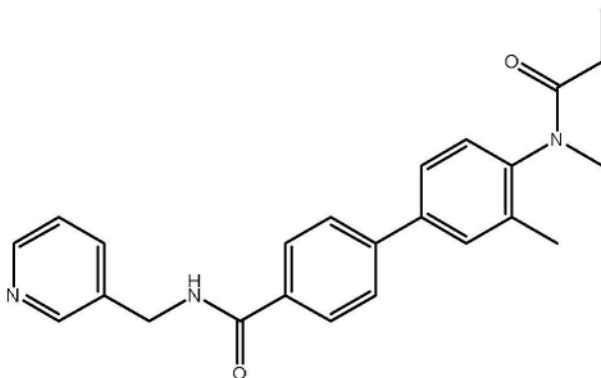


[1444] 化合物I-230以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：棕色油状物。LC-

MS (方法6) : $R_t = 3.52 \text{ min}$; $m/z = 388.04 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.79 (br. s., 3H) 1.49 (sxt, $J = 7.20 \text{ Hz}$, 2H) 2.07 (br. s., 2H) 3.20 (br. s., 3H) 4.52 (d, $J = 5.80 \text{ Hz}$, 2H) 7.37 (dd, $J = 7.78, 4.73 \text{ Hz}$, 1H) 7.42 (d, $J = 8.54 \text{ Hz}$, 2H) 7.72-7.76 (m, 1H) 7.77-7.85 (m, 4H) 7.99 (d, $J = 8.24 \text{ Hz}$, 2H) 8.47 (dd, $J = 4.88, 1.53 \text{ Hz}$, 1H) 8.57 (d, $J = 1.83 \text{ Hz}$, 1H) 9.16 (t, $J = 5.95 \text{ Hz}$, 1H)。

[1445] 3'-甲基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-215)

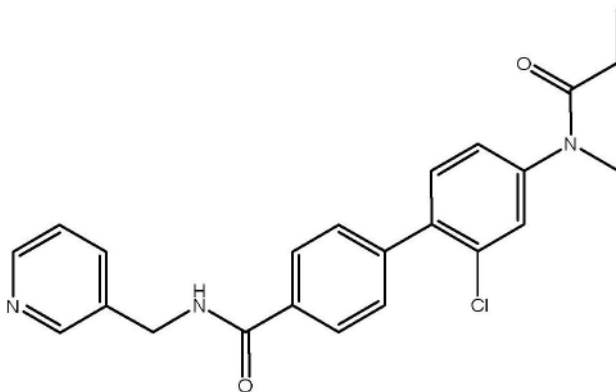
[1446]



[1447] 化合物I-215以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色固体。LC-MS (方法1) : $R_t = 0.69 \text{ min}$; $m/z = 388.17 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0.92 (t, $J = 7.48 \text{ Hz}$, 3H) 1.78-1.88 (m, 1H) 1.92-2.02 (m, 1H) 2.24 (s, 3H) 3.08 (s, 3H) 4.52 (d, $J = 5.80 \text{ Hz}$, 2H) 7.33-7.39 (m, 2H) 7.60-7.68 (m, 1H) 7.72-7.76 (m, 2H) 7.82 (d, $J = 8.24 \text{ Hz}$, 2H) 7.99 (d, $J = 8.54 \text{ Hz}$, 2H) 8.46 (d, $J = 4.58 \text{ Hz}$, 1H) 8.57 (s, 1H) 9.17 (t, $J = 5.95 \text{ Hz}$, 1H)。

[1448] 2'-氯-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-224)

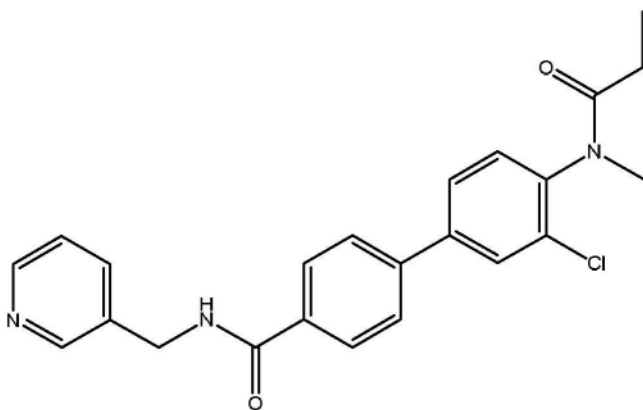
[1449]



[1450] 化合物I-224以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法1) : $R_t = 0.71 \text{ min}$; $m/z = 408.04 (M+H)^+$. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 2.18 (br. s, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.20 (t, 1H)。

[1451] 3'-氯-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-225)

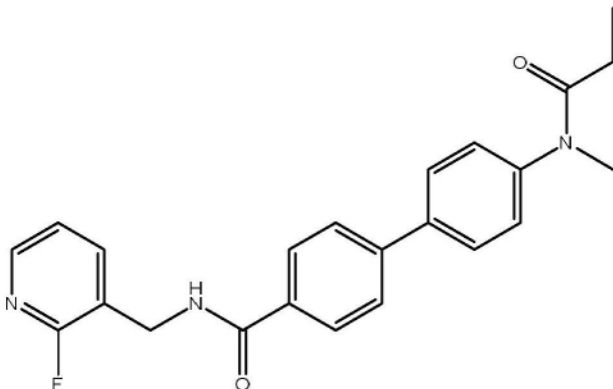
[1452]



[1453] 化合物I-225以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法1) : $R_t = 0.74\text{min}$; $m/z = 408.56 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.94 (t, 3H), 1.83-2.06 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.97-8.06 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.21 (t, 1H)。

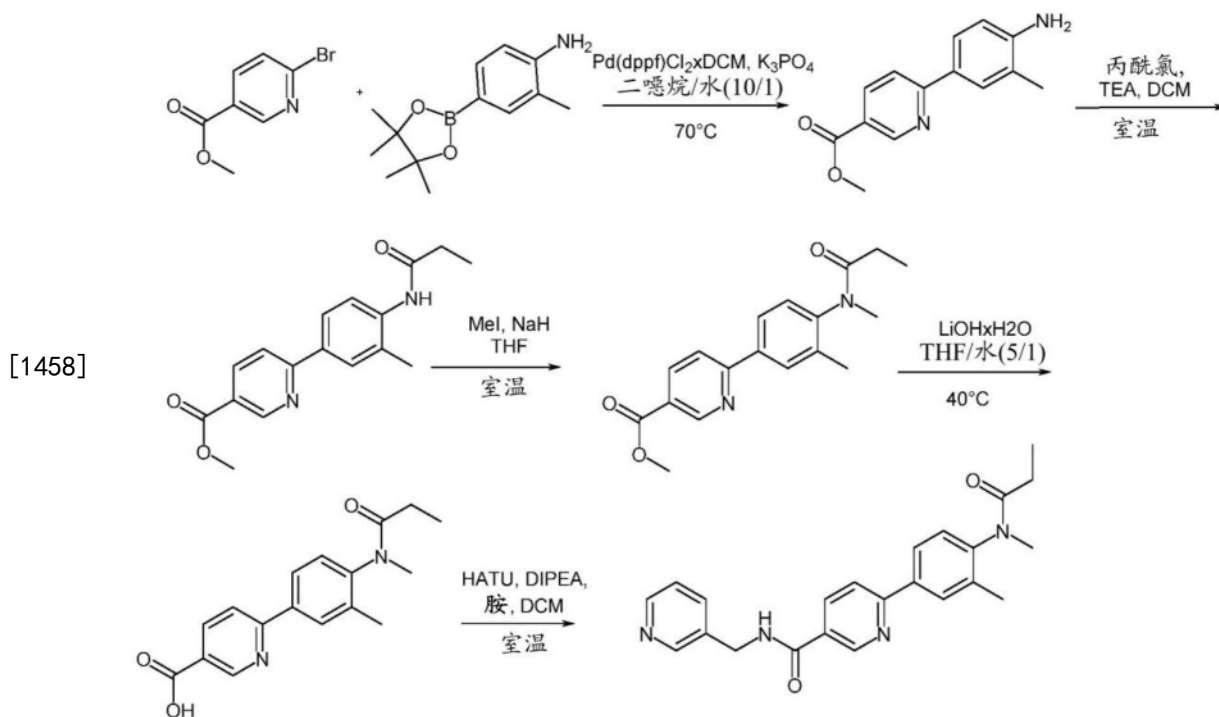
[1454] N-((2-氟吡啶-3-基)甲基)-4'-(N-甲基丙酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-264)

[1455]

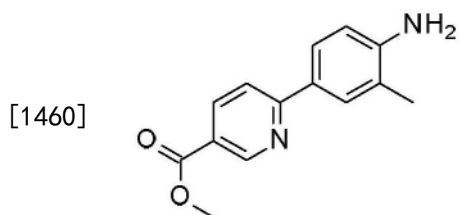


[1456] 化合物I-264以与上述化合物I-228基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法6) : $R_t = 3.54\text{min}$; $m/z = 392.56 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.93 (d, $J = 14.98\text{Hz}$, 3H) 2.11 (br. s., 2H) 3.19 (s, 3H) 4.51 (d, $J = 5.57\text{Hz}$, 2H) 7.34 (ddd, $J = 7.23, 5.14, 1.74\text{Hz}$, 1H) 7.43 (d, $J = 8.36\text{Hz}$, 2H) 7.80 (dd, $J = 8.45, 6.36\text{Hz}$, 4H) 7.89 (t, $J = 9.67\text{Hz}$, 1H) 7.99 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 2H) 8.13 (d, $J = 4.35\text{Hz}$, 1H) 9.15 (t, $J = 6.01\text{Hz}$, 1H)。

[1457] 6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的合成(化合物I-232)

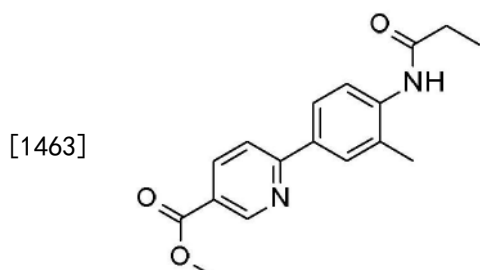


[1459] 6-(4-氨基-3-甲基苯基)烟酸甲酯的制备



[1461] 向2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(200mg, 0.858mmol)和6-溴吡啶-3-甲酸甲酯(271mg, 1.25mmol)在1,4-二噁烷(13mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中添加 K_3PO_4 (728mg, 3.43mmol)。当添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (49mg, 0.0601mmol)时,将反应混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物加热至70°C并搅拌过夜。冷却至室温后,将有机层在减压下浓缩。将剩余的残余物溶解在EtOAc(50mL)中,并用 $NaHCO_3$ 饱和溶液和盐水洗涤。在减压下浓缩有机层,得到6-(4-氨基-3-甲基苯基)烟酸甲酯(105mg, 45%)。LC-MS(方法2): $R_t=0.93min$; $m/z=243.07(M+H)^+$ 。

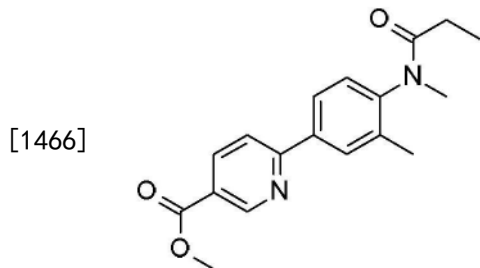
[1462] 6-(3-甲基-4-丙酰胺基苯基)烟酸甲酯的制备



[1464] 在0°C下,向6-(4-氨基-3-甲基苯基)烟酸甲酯(105mg, 0.39mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入三乙胺(110 μ L, 0.77mmol),随后加入丙酰氯(37 μ L, 0.42mmol)。将所得混合物在0°C下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌3小时,直到完全转化为目标产物。将反应混合物用0.1M HCl(2 \times 2mL)洗涤。在减压下除去溶剂,得到6-(3-甲基-4-丙酰胺基苯基)烟

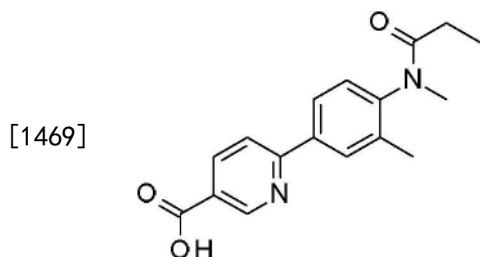
酸甲酯(113mg, 95%), 将其原样用于下一步。LC-MS(方法2): $R_t=0.92\text{min}$; $m/z=299.05$ ($M+H$)⁺

[1465] 6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸甲酯的制备



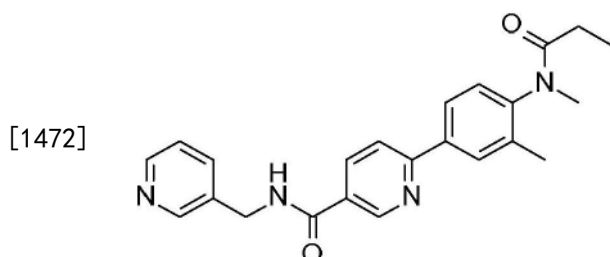
[1467] 向6-(3-甲基-4-丙酰胺基苯基)烟酸甲酯(113mg, 97%, 0.12mmol) 在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入NaH(16mg, 0.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后加入MeI(86 μ L, 0.44mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。从混合物中除去挥发性组分后, 加入水, 并将混合物用DCM萃取。将有机层合并, 干燥并过滤, 得到橙色油状的6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸甲酯(62mg, 48%), 将其原样用于下一步。LC-MS(方法2): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=313.01$ ($M+H$)⁺。

[1468] 6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸的制备



[1470] 向6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸甲酯(62mg, 0.17mmol) 在四氢呋喃(5mL)和水(1.0mL)的混合物中的溶液中添加LiOH·H₂O(26mg, 1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去THF。另外用水(4ml)稀释水层, 并用1N HCl酸化至pH=2。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。将有机层合并, 并蒸发, 得到6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸(50mg, 84%), 将其原样用于下一步。LC-MS(方法2): $R_t=0.52\text{min}$; $m/z=299.04$ ($M+H$)⁺。

[1471] 6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的制备(化合物I-232)

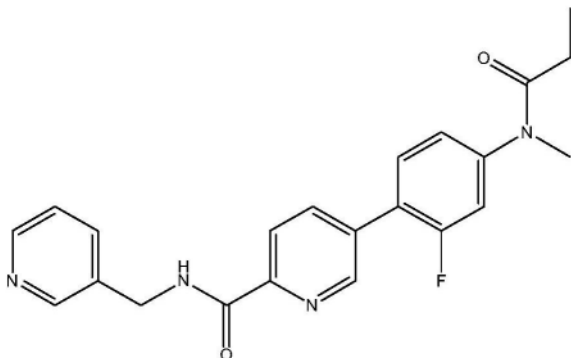


[1473] 向6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)烟酸(50mg, 88%, 0.15mmol) 在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加DIPEA(51 μ L, 0.29mmol)、HATU(67mg, 0.18mmol)和3-吡啶基甲胺(15 μ L, 0.15mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 直到完全转化为所需产物。用水(2×

5ml) 洗涤反应混合物。将有机层在减压下浓缩,将剩余的残余物通过柱色谱法(10%MeOH-DCM溶液)纯化,得到无色油状的6-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺(23mg,39%)。LC-MS(方法6): $R_t=2.89\text{min}$; $m/z=389.00$ (M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.91(t, J=7.46Hz, 3H) 1.77-1.88(m, 1H) 1.90-2.03(m, 1H) 2.25(s, 3H) 3.08(s, 3H) 4.54(d, J=5.87Hz, 2H) 7.32-7.41(m, 2H) 7.71-7.79(m, 1H) 8.04(dd, J=8.13, 1.77Hz, 1H) 8.13(td, J=8.25, 1.47Hz, 2H) 8.32(dd, J=8.38, 2.38Hz, 1H) 8.47(dd, J=4.83, 1.65Hz, 1H) 8.54-8.62(m, 1H) 9.12(dd, J=2.32, 0.73Hz, 1H) 9.31(t, J=5.87Hz, 1H)。

[1474] 5-(2-氟-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的合成(化合物I-296)

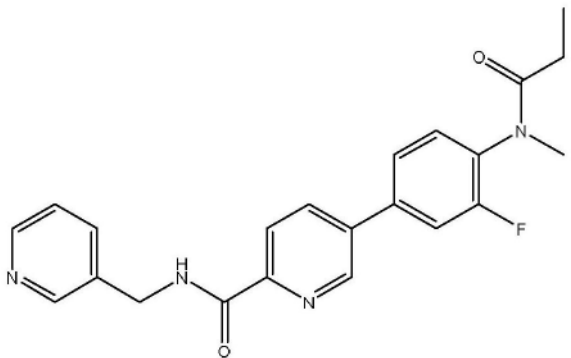
[1475]



[1476] 化合物I-296以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观:黄色糊状物。LC-MS(方法6): $R_t=3.29\text{min}$; $m/z=393.04$ (M+H)⁺。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.95(t, 3H) 2.20(m, 2H) 3.22(s, 3H) 4.56(d, 2H) 7.36(d, 1H) 7.52(m, 2H), 7.73(t, 1H), 7.95(d, 1H), 8.08-8.25(m, 2H), 8.85(s, 1H), 9.58(t, 1H)。

[1477] 5-(3-氟-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的合成(化合物I-284)

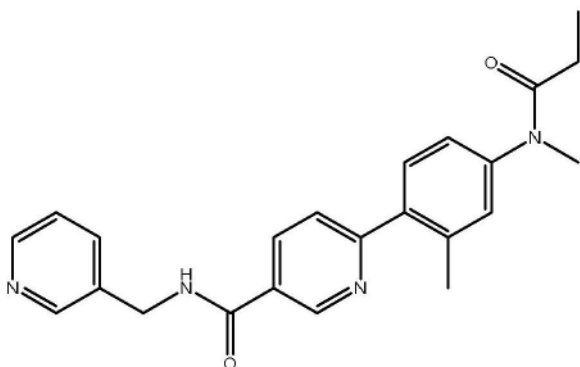
[1478]



[1479] 化合物I-284以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观:白色粉末。LC-MS(方法6): $R_t=2.16\text{min}$; $m/z=393.02$ (M+H)⁺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=0.94(t, 3H), 2.03(m, 2H), 3.15(s, 3H), 4.53(d, J=6.4Hz, 2H), 7.34(m, 1H), 7.63-7.78(m, 3H), 7.93(m, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 8.37(d, J=8.4Hz, 1H), 8.45(dd, J=4.9, 1.8Hz, 1H), 8.57(d, J=1.8Hz, 1H), 9.53(t, J=6.4Hz, 1H)。

[1480] 6-(2-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)烟酰胺的合成(化合物I-246)

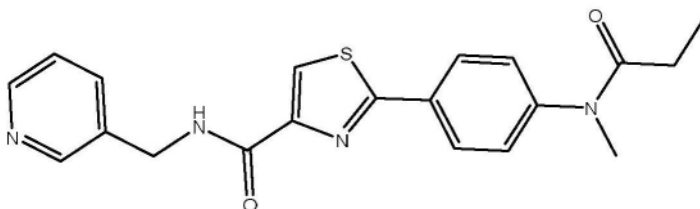
[1481]



[1482] 化合物I-246以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观：白色糊状物。LC-MS (方法6) : $R_t = 2.78\text{min}$; $m/z = 389.62 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.04 (t, 3H), 1.87 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.07 (t, 1H)。

[1483] 2-(4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻唑-4-甲酰胺的合成(化合物I-241)

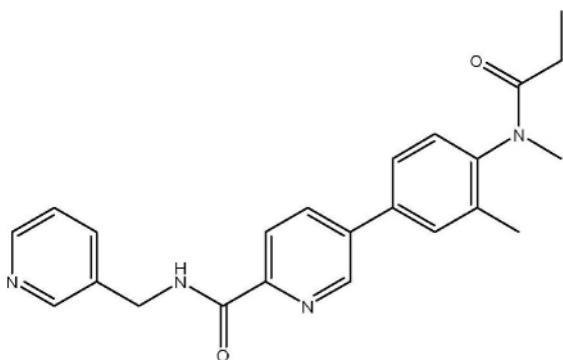
[1484]



[1485] 化合物I-241以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法1) : $R_t = 0.66\text{min}$; $m/z = 381.55 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.94 (m, 3H), 2.14 (br. s, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.21 (t, 1H)。

[1486] 5-(3-甲基-4-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶酰胺的合成(化合物I-227)

[1487]

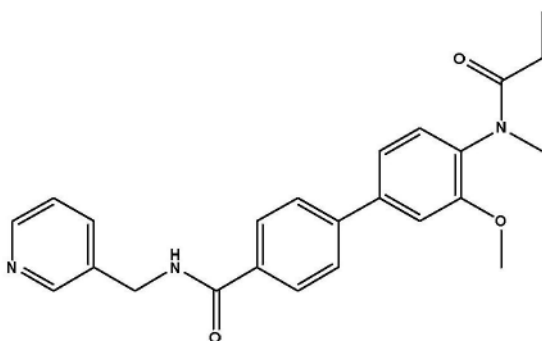


[1488] 化合物I-227以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观：无色油状物。LC-MS (方法2) : $R_t = 0.85\text{min}$; $m/z = 388.08 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.91 (d, $J = 14.9\text{Hz}$, 3H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.53 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.83, 4.77\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 2.08\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.13, 0.67\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.19, 2.32\text{Hz}$,

1H), 8.44 (dd, $J=4.77, 1.71\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.83\text{Hz}$, 1H), 8.97 (dd, $J=2.32, 0.73\text{Hz}$, 1H), 9.50 (t, $J=6.36\text{Hz}$, 1H)。

[1489] 3'-甲氧基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-248)

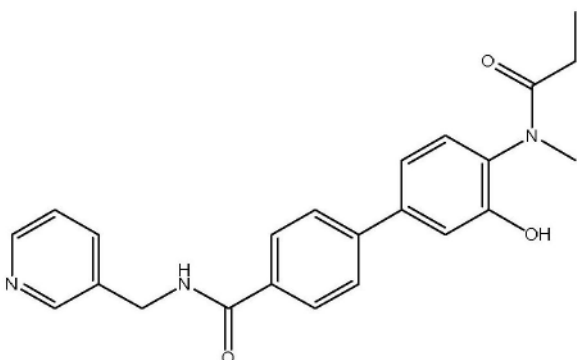
[1490]



[1491] 化合物I-248以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法6) : $R_t=3.30\text{min}$; $m/z=404.01 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.90 (t, 3H), 1.82-2.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (t, 1H)

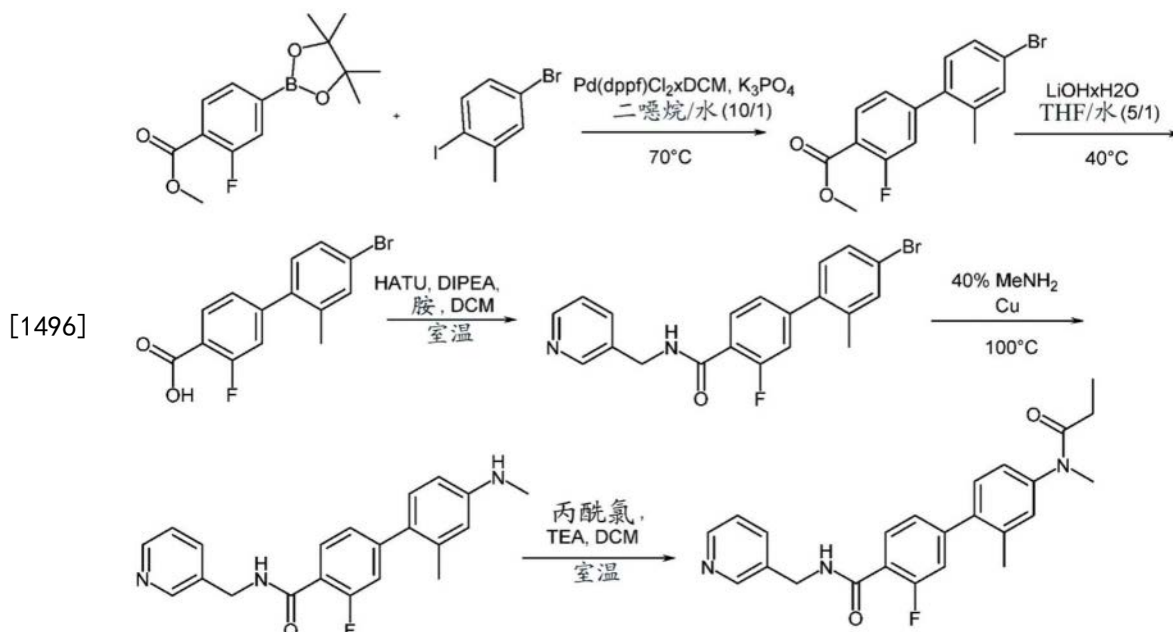
[1492] 3'-羟基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-260)

[1493]

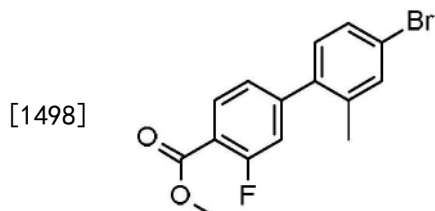


[1494] 化合物I-260以与上述化合物I-232基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法6) : $R_t=2.43\text{min}$; $m/z=390.00 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.92 (t, 3H), 1.92-2.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.47 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 10.06 (br. s, 1H)。

[1495] 3-氟-2'-甲基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-271)

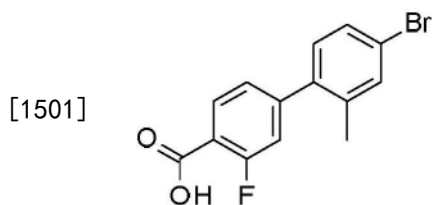


[1497] 4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯的制备



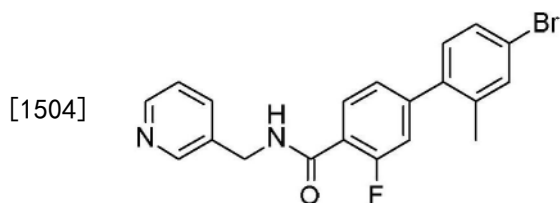
[1499] 向2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(200mg, 0.71mmol)和4-溴-1-碘-2-甲基苯(110 μ L, 0.79mmol)在1,4-二噁烷(11mL)和水(1.1mL)的混合物中的溶液中加入K₃PO₄(455mg, 2.1mmol)。当添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(29mg, 0.036mmol)时,将反应混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物加热至70°C并搅拌过夜。冷却至室温后,加入水(15mL),分离并除去水层。在减压下浓缩有机层。将剩余的残余物溶解在EtOAc中,并用NaHCO₃的饱和溶液、然后盐水洗涤。在减压下浓缩有机层,得到4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(300mg),将其原样用于下一步。LC-MS(方法1):R_t=1.46min;m/z=未观察到电离化(M+H)⁺。

[1500] 4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸的制备



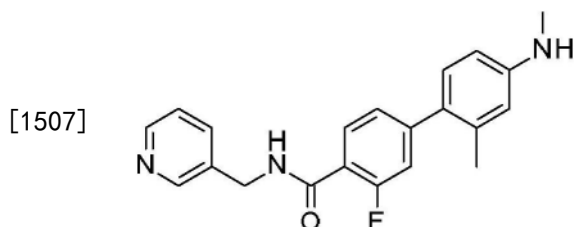
[1502] 向4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(500mg, 2.1mmol)在四氢呋喃(30mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中加入LiOH·H₂O(304mg, 12mmol)。将反应溶液在40°C下搅拌4h。在减压下除去THF。另外用水(4mL)稀释水层,并用1N HCl酸化至pH=2。通过过滤收集得到的沉淀,用乙醚洗涤并在减压下干燥,得到白色固体状的4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸(250mg, 73%)。LC-MS(方法1):R_t=1.25min;m/z=309.35(M+H)⁺。

[1503] 4'-溴-3-氟-2'-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备



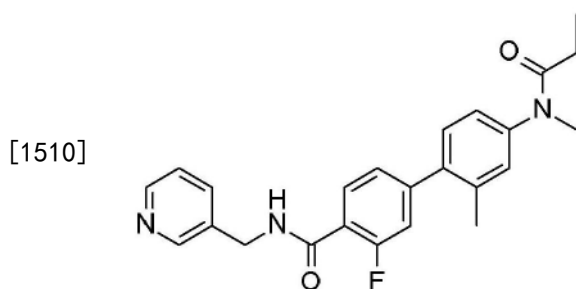
[1505] 向4'-溴-3-氟-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲酸(250mg,0.68mmol)在无水二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入DIPEA(240 μ L,1.4mmol)、HATU(310mg,0.082mmol)和3-吡啶基甲胺(76 μ L,0.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,直到完全转化为所需产物。将反应混合物用饱和NaHCO₃(2 \times 5mL)洗涤。在减压下浓缩有机层并干燥,得到4'-溴-3-氟-2'-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(310mg,98%)。LC-MS(方法1):R_t=1.06min;m/z=401.43(M+H)⁺。

[1506] 3-氟-2'-甲基-4'-(甲基氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备



[1508] 将4'-溴-3-氟-2'-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(44mg,0.115mmol)、40%甲胺水溶液(1.11mL,12.9mmol)和铜粉(0.366mg,0.00576mmol)的混合物在密封管中在100 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3 \times 5mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到3-氟-2'-甲基-4'-(甲基氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(175mg,30%)。LC-MS(方法1):R_t=0.72min;m/z=333.57(M+H)⁺。

[1509] 3-氟-2'-甲基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-271)

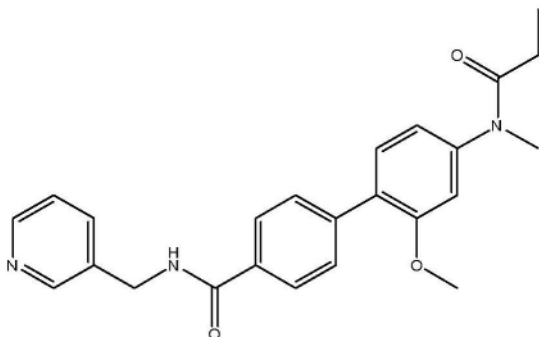


[1511] 向3-氟-2'-甲基-4'-(甲基氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(175mg,0.25mmol)在0 $^{\circ}$ C(冰浴)下搅拌的无水二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三乙胺(70 μ L,0.50mmol),然后加入丙酰氯(24 μ L,0.27mmol)。将所得混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌3小时,直到完全转化为目标产物。将反应混合物用0.1M HCl(2 \times 2mL)洗涤。将有机层在减压下浓缩,将剩余的残余物通过柱色谱法(10%MeOH的DCM溶液)纯化,得到黄色糊状的3-氟-2'-甲基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(20mg,10%)。LC-MS(方法2):R_t=0.73min;m/z=406.61(M+H)⁺。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆):

δ [ppm]=0.95(m,3H),2.10(br.s.,2H),2.27(s,3H),3.18(s,3H),4.52(d,2H),7.23(d,1H),7.28-7.32(m,3H),7.34-7.40(m,2H),7.68-7.77(m,2H),8.47(d,1H),8.57(s,1H),8.99(t,1H)。

[1512] 2'-甲氧基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-257)

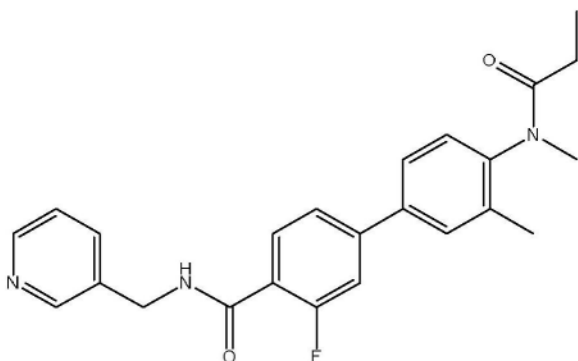
[1513]



[1514] 化合物I-257以与上述化合物I-271基本相似的方式合成。外观:白色粉末。LC-MS(方法2): $R_t=3.29\text{min}$; $m/z=404.04$ (M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=0.95(t,J=7.40Hz,3H)2.14(br.s.,2H)3.20(s,3H)3.78(s,3H)4.51(d,J=5.99Hz,2H)6.99(d,J=7.95Hz,1H)7.12(s,1H)7.32-7.42(m,2H)7.59(d,J=7.82Hz,2H)7.72(d,J=7.82Hz,1H)7.91(d,J=8.07Hz,2H)8.45(d,J=4.65Hz,1H)8.55(s,1H)9.13(t,J=5.93Hz,1H)。

[1515] 3-氟-3'-甲基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-258)

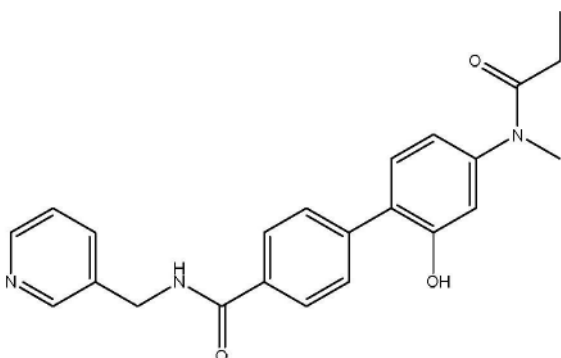
[1516]



[1517] 化合物I-258以与上述化合物I-271基本相似的方式合成。外观:白色粉末。LC-MS(方法6): $R_t=3.59\text{min}$; $m/z=406.03$ (M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=0.91(t,J=7.21Hz,3H)1.74-1.87(m,1H)1.90-2.01(m,1H)2.23(br.s.,3H)3.07(br.s.,3H)4.50(br.s.,2H)7.28-7.44(m,2H)7.60-7.81(m,6H)8.39-8.65(m,2H)8.96(br.s.,1H)。

[1518] 2'-羟基-4'-(N-甲基丙酰胺基)-N-(吡啶-3-基甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的合成(化合物I-263)

[1519]

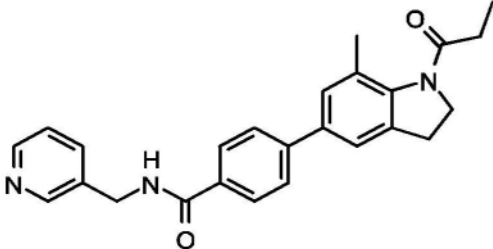


[1520] 化合物I-263以与上述化合物I-271基本相似的方式合成。外观：白色粉末。LC-MS (方法2) : $R_t = 2.64\text{min}$; $m/z = 390.02 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.96 (t, $J = 7.48\text{Hz}$, 3H) 2.09-2.17 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 4.52 (d, $J = 6.10\text{Hz}$, 2H) 6.84 (s, 2H) 6.86 (d, $J = 1.83\text{Hz}$, 2H) 7.65-7.68 (m, 2H) 7.73 (dt, $J = 8.09, 1.91\text{Hz}$, 1H) 7.92 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 2H) 8.46-8.56 (dd, $J = 4.58, 1.53\text{Hz}$, 1H) 8.56 (d, $J = 1.83\text{Hz}$, 1H) 9.11 (t, $J = 5.95\text{Hz}$, 1H) 10.00 (br. s., 1H)。

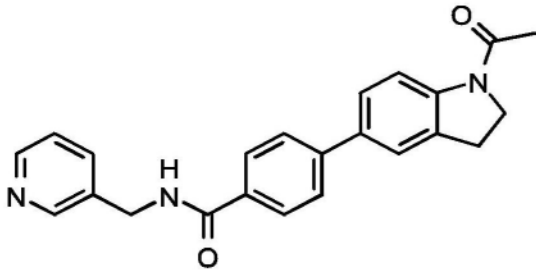
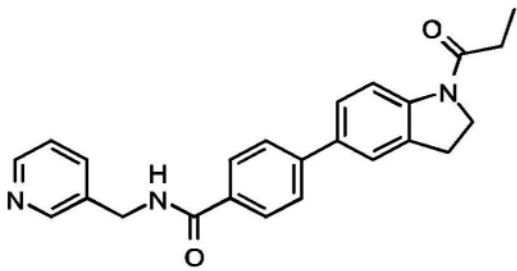
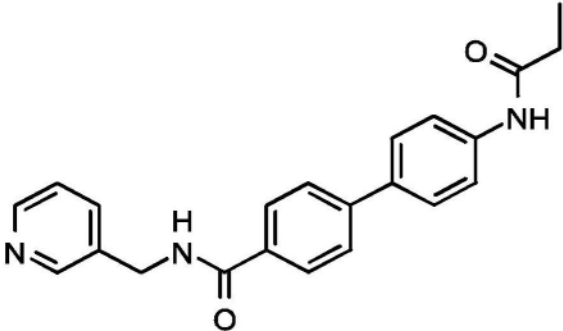
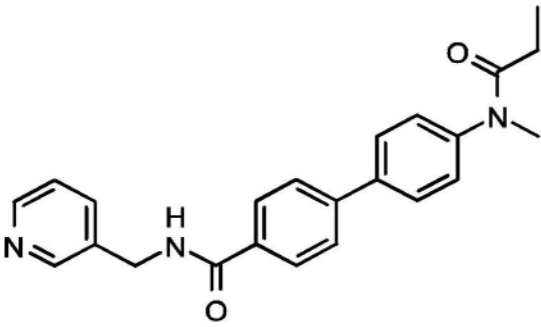
[1521] 实施例13. AGS细胞中的细胞活力

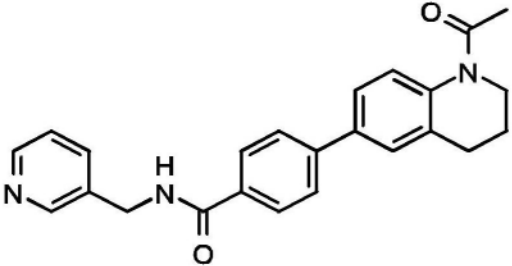
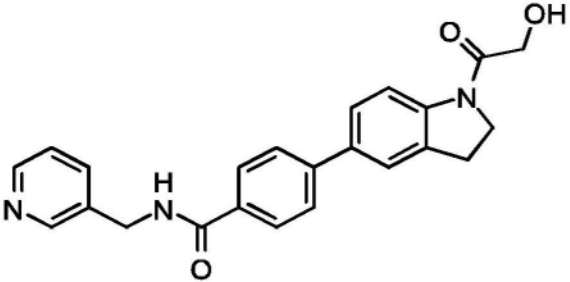
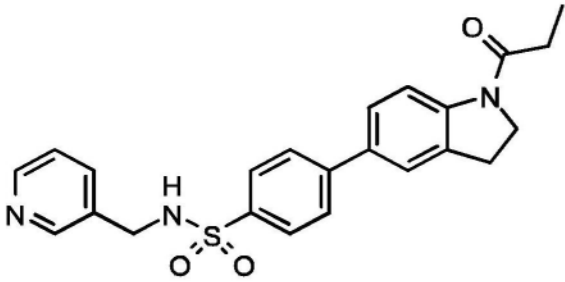
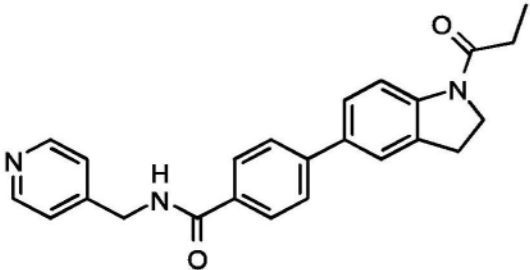
[1522] 将AGS细胞用DMSO(无药物对照)或表5中的每种化合物以8点剂量反应处理4天。使用CellTiter Glo2测量细胞活力。使用CDD Vault测定每种化合物的 IC_{50} 。示例性结果示于表5中。

[1523] 表5.

化合物结构	化合物编号	AGS IC_{50} (μM)
<div data-bbox="169 1294 260 1330" style="display: inline-block; vertical-align: top;">[1524]</div> 	I-17	1.05, 1.02

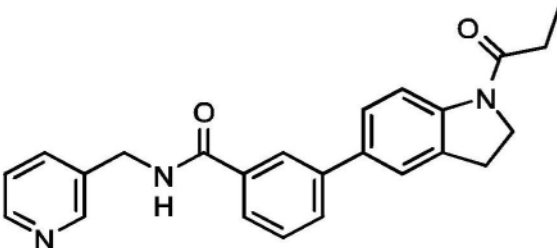
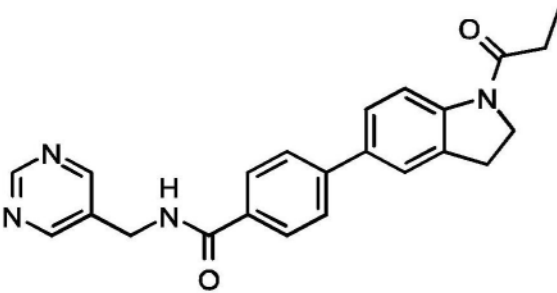
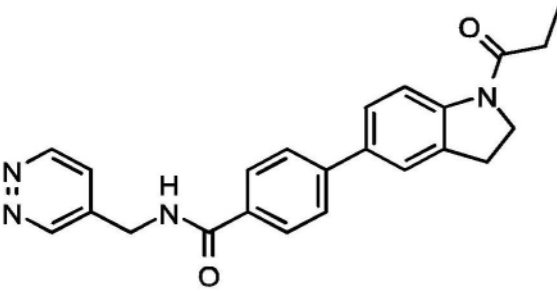
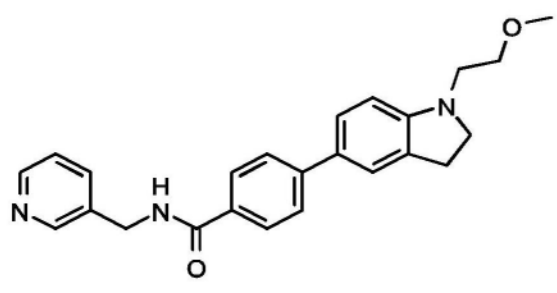
[1525]

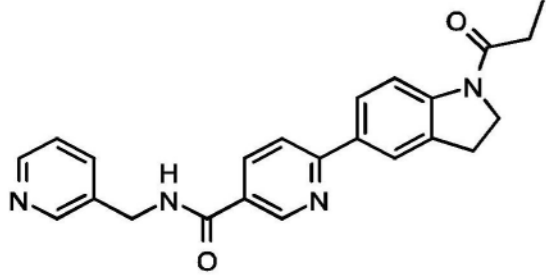
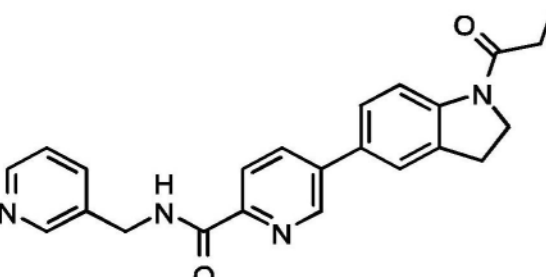
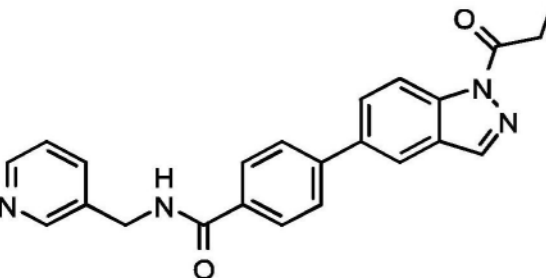
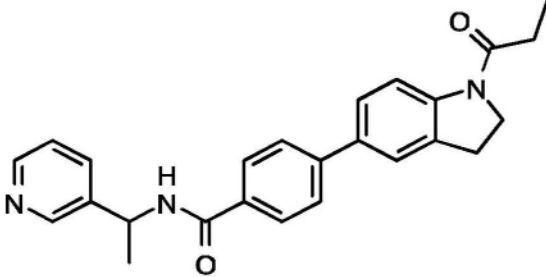
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-42	3.83
	I-43	2.48, 2.36
	I-44	> 30.0
	I-45	4.45, 4.29

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-46	> 17.5, >1 8.3
	I-47	3.22
	I-48	9.45
	I-49	> 30.0

[1526]

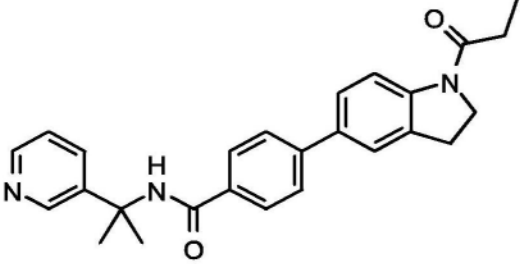
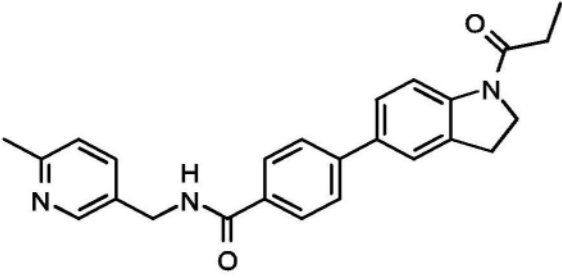
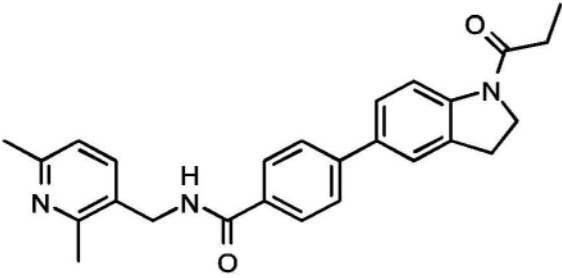
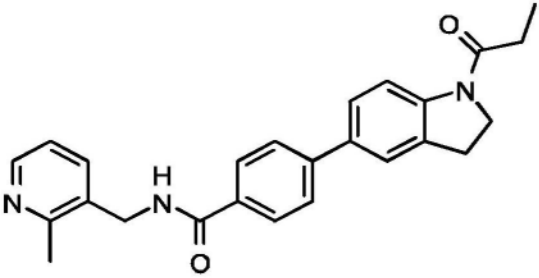
[1527]

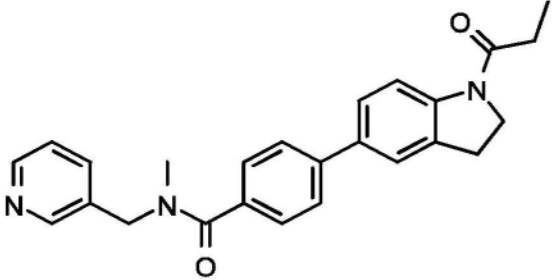
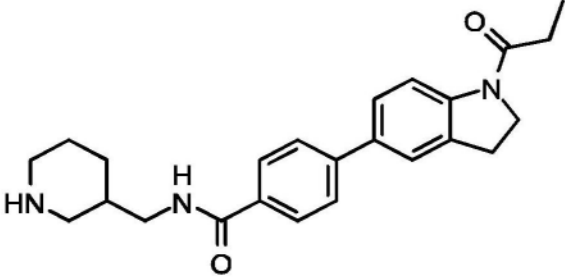
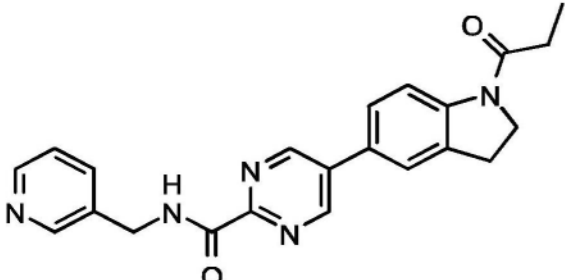
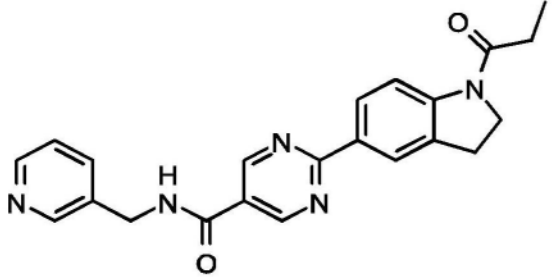
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-50	> 30.0
	I-51	> 30.0
	I-52	> 10, >8.0 1
	I-53	3.52

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-54	> 17.0, > 16.9
	I-55	2.89, 3.66
	I-56	7.68
	I-57	> 28.2

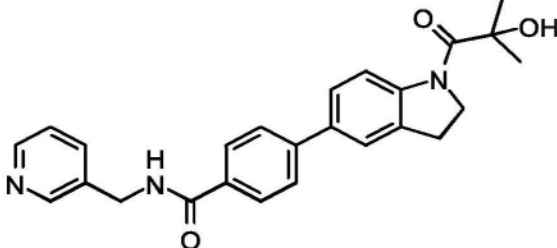
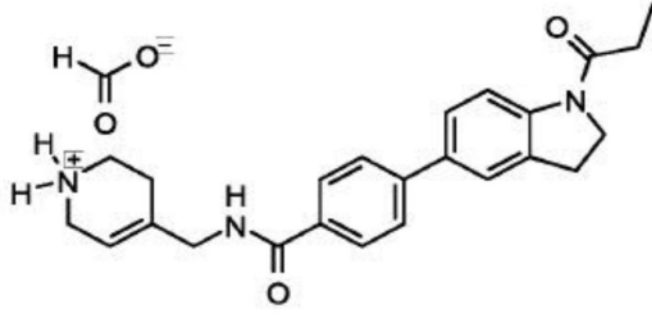
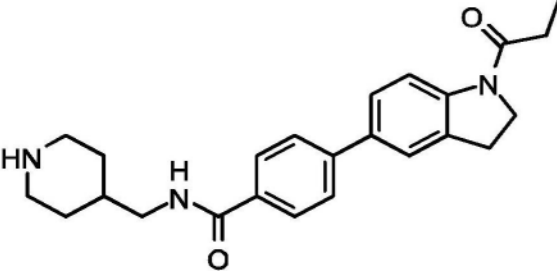
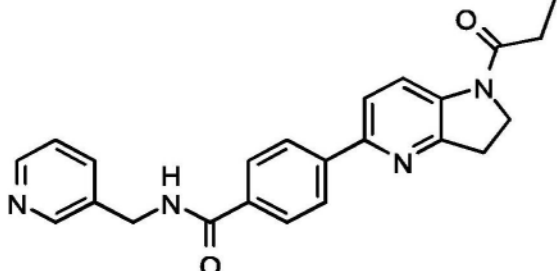
[1528]

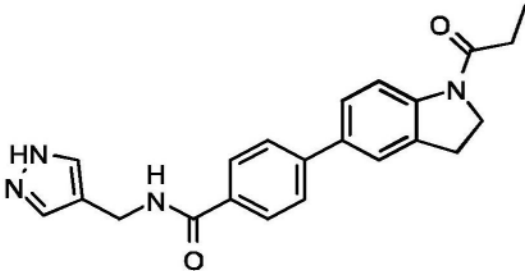
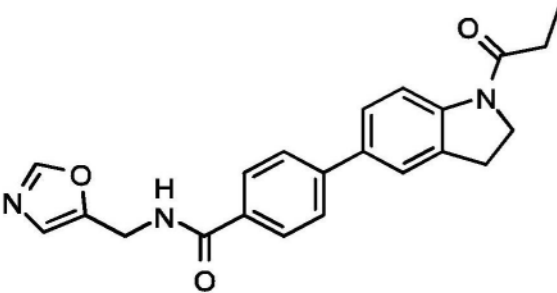
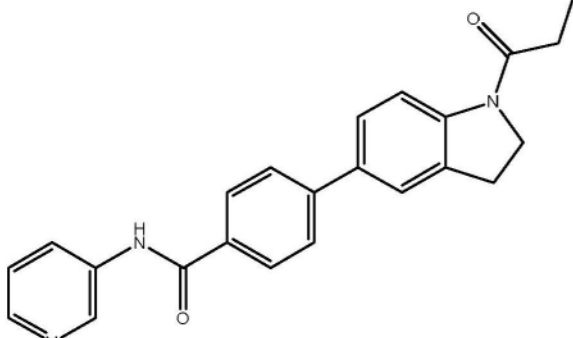
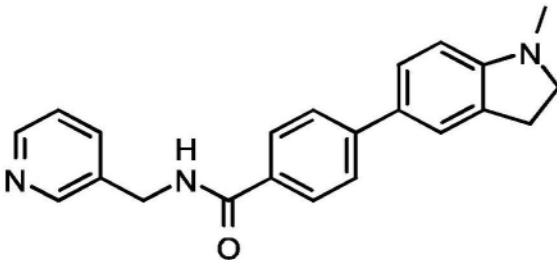
[1529]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-58	> 30.0
	I-59	> 30.0
	I-60	0.344, 0.384
	I-61	> 30.0

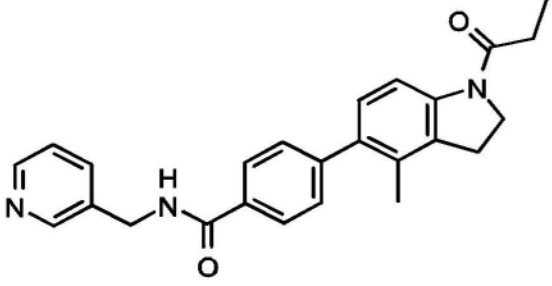
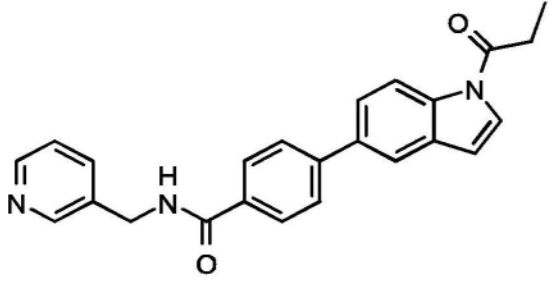
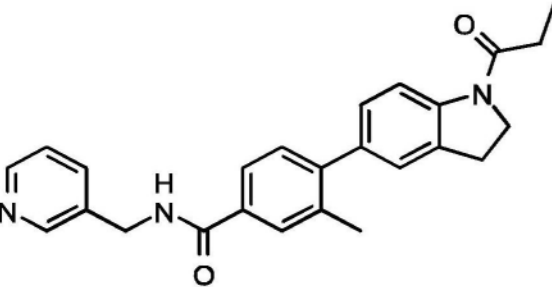
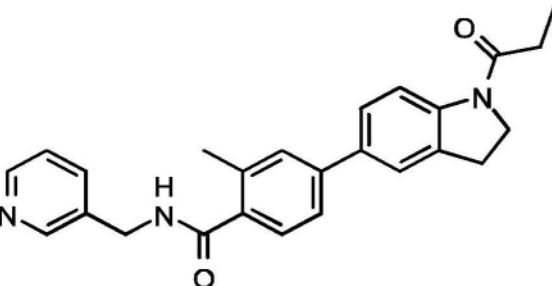
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-62	29.3
	I-63	> 30.0
	I-65	7.27
	I-66	> 30.0

[1530]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-68	29.7
[1531] 	I-69 的 单甲酸 酯	> 30.0
	I-70	> 30.0
	I-71	4.35

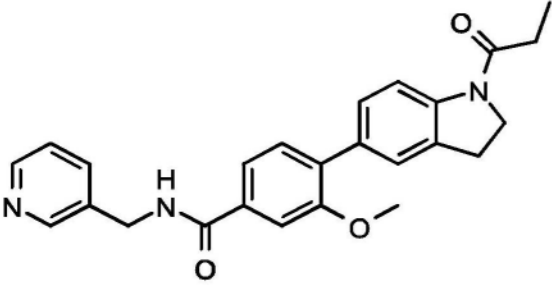
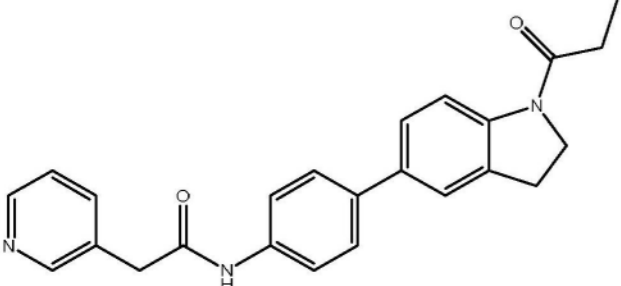
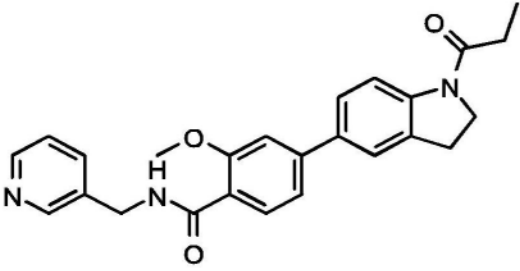
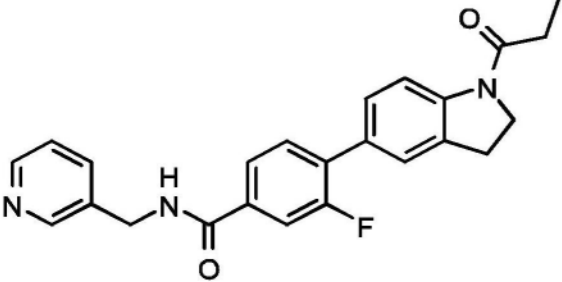
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-72	> 30.0
	I-73	> 30.0
	I-74	6.61
	I-75	> 20.6

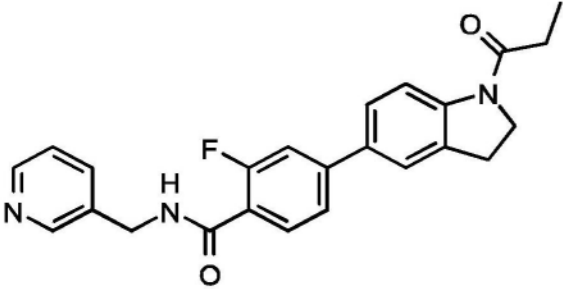
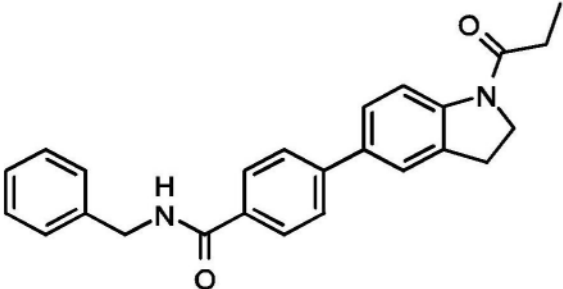
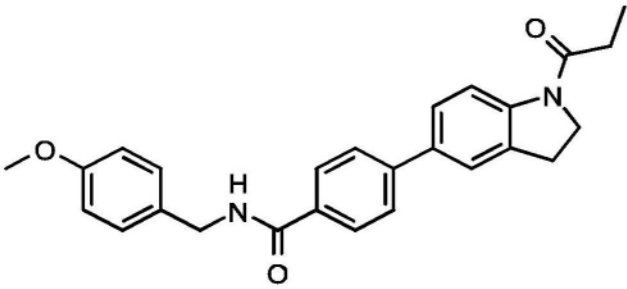
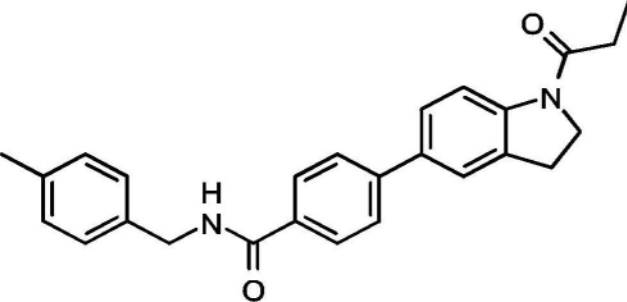
[1532]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-80	0.49, 0.653
	I-90	> 13.3
	I-91	2.03, 2.59
	I-93	7.44, >1 6.2

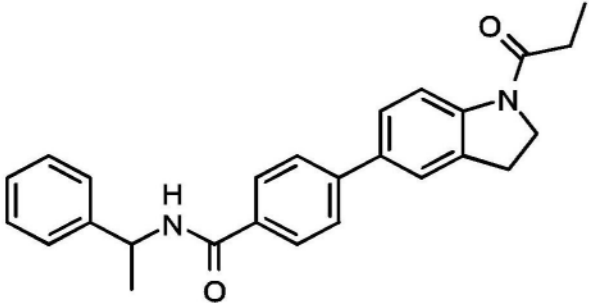
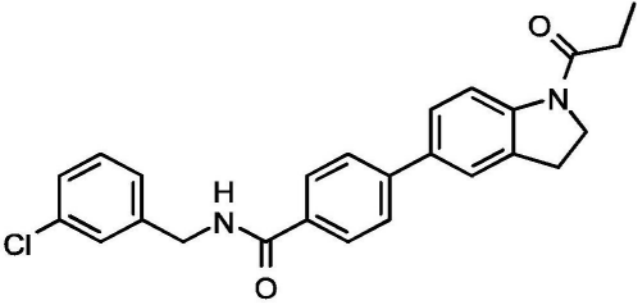
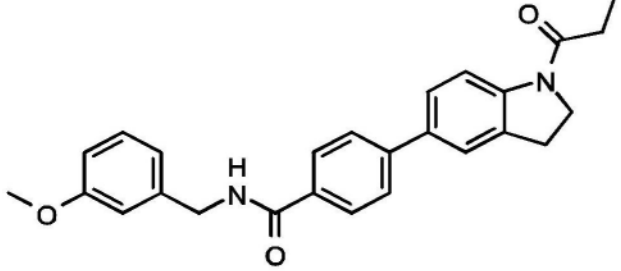
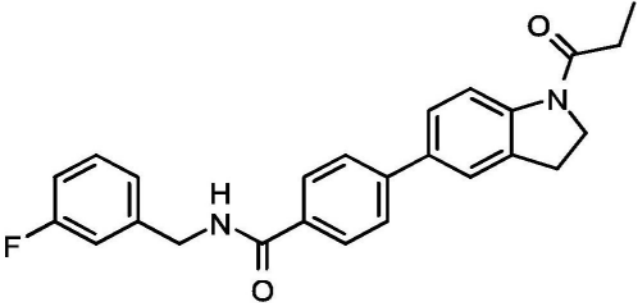
[1533]

[1534]

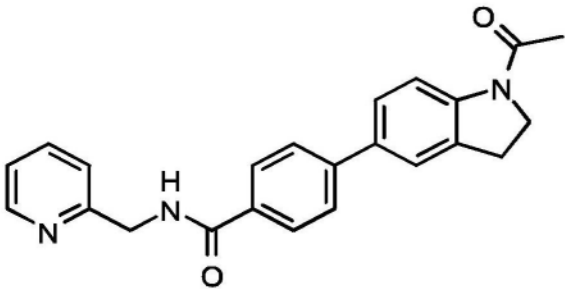
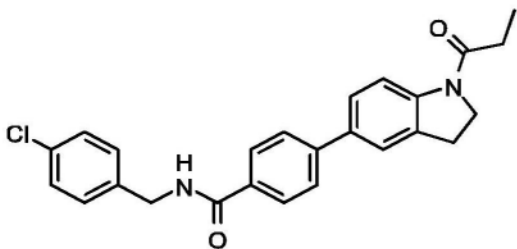
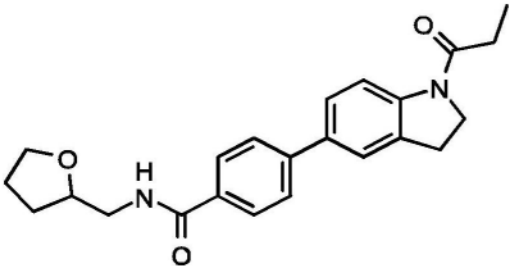
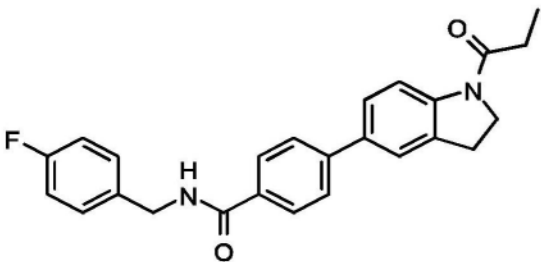
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-94	7.86, 8.71
	I-95	> 30.0
	I-96	> 30.0
	I-97	3.17

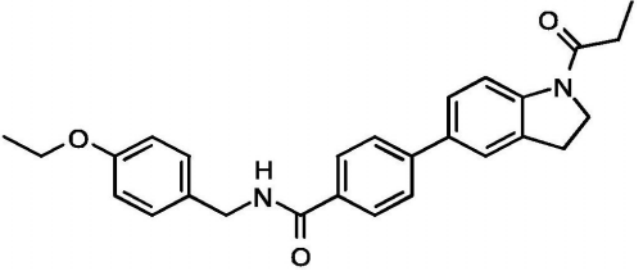
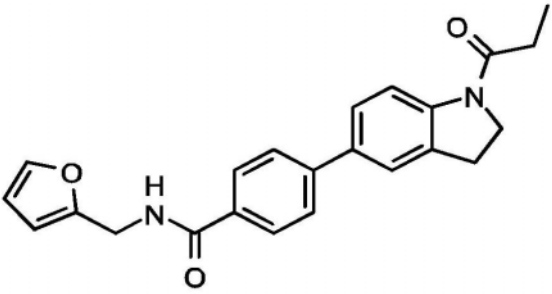
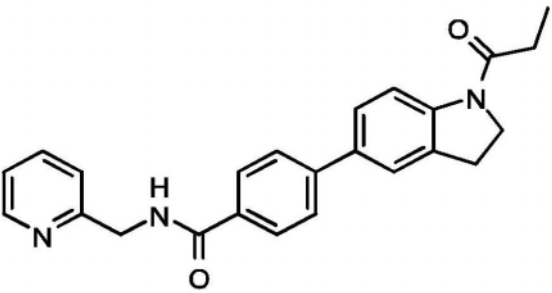
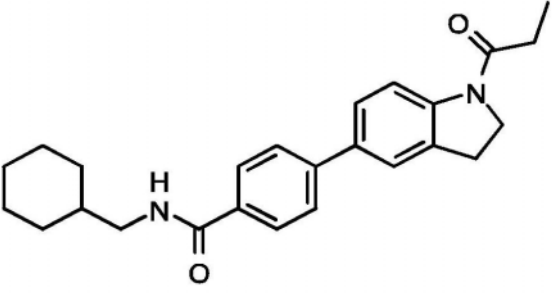
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-98	>30, >6.76
	I-152	> 30.0
	I-156	> 30.0
	I-157	> 30.0

[1535]

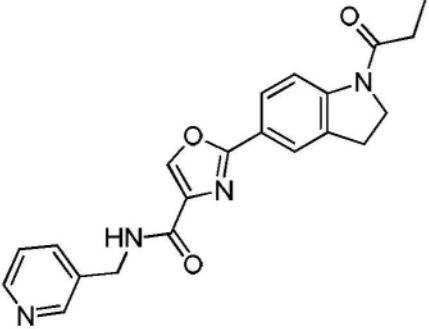
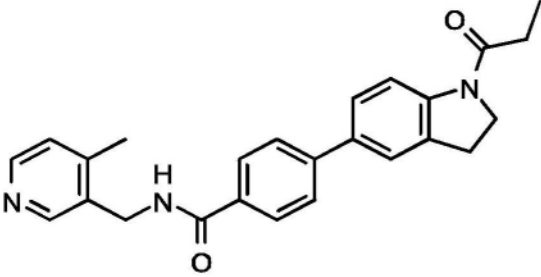
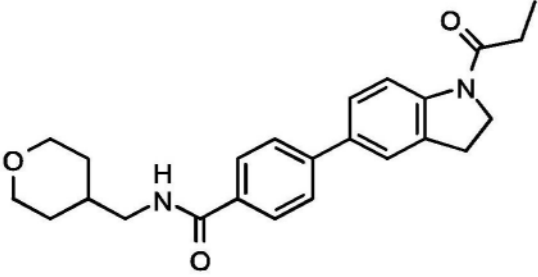
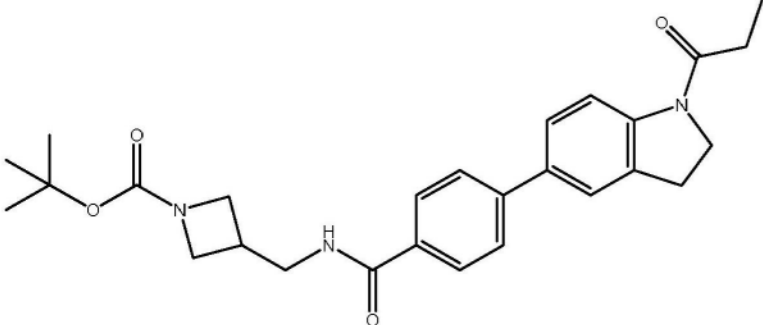
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-160	> 30.0
	I-168	> 30.0
	I-171	> 30.0
	I-174	> 30.0

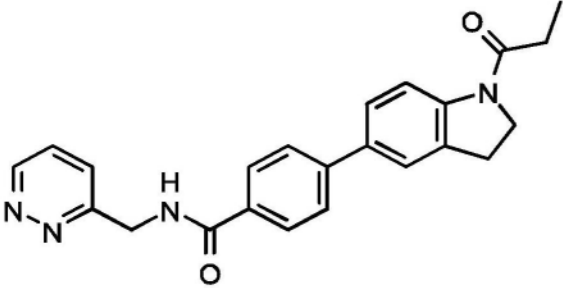
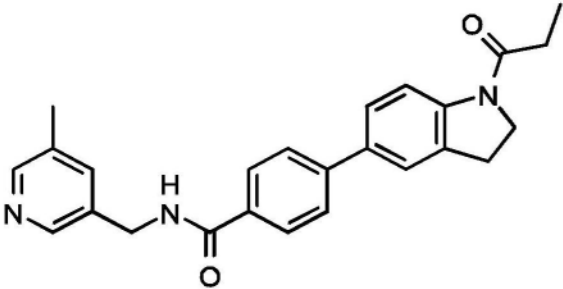
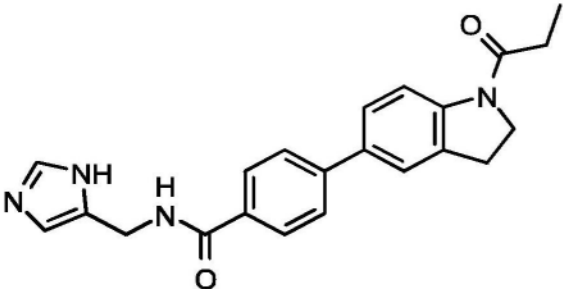
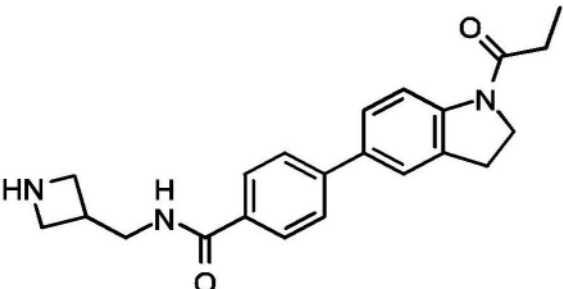
[1536]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-175	5.14
[1537] 	I-176	25.8
	I-178	> 30.0
	I-179	> 30.0

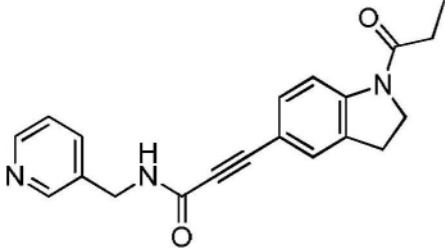
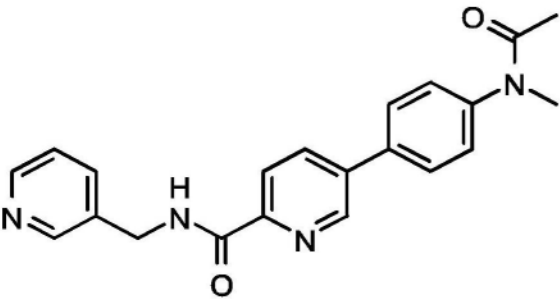
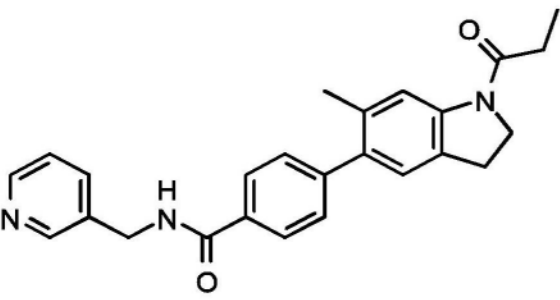
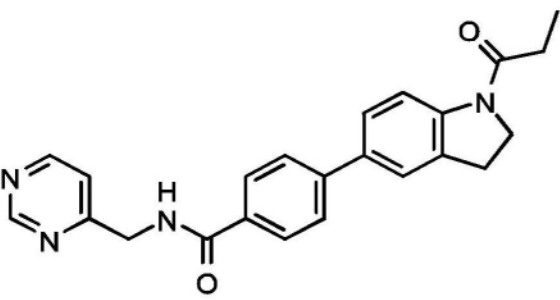
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-180	> 30.0
	I-181	> 30.0
	I-185	15.5, 21
	I-186	> 30.0

[1538]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-187	3.51, 16.3
<p>[1539]</p> 	I-188	> 30.0
	I-191	> 30.0
	I-196	> 30.0

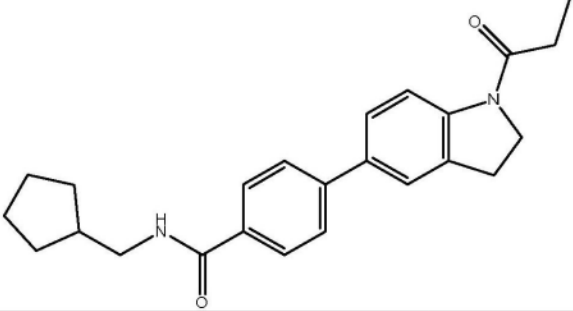
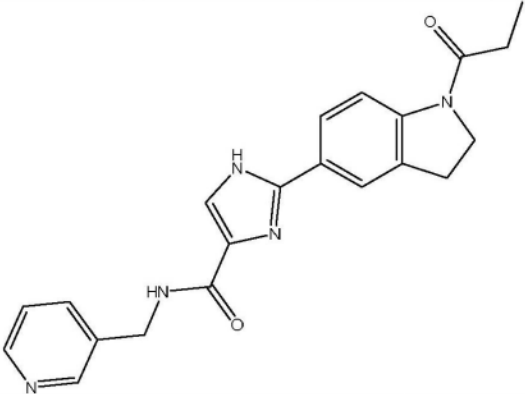
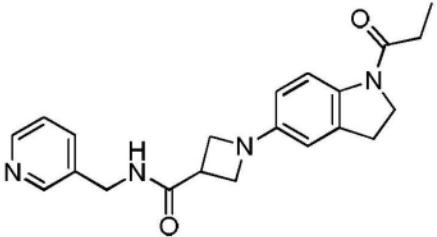
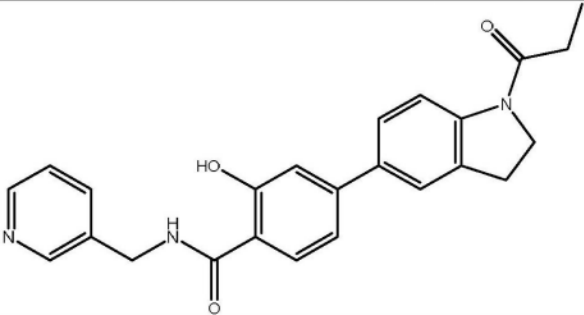
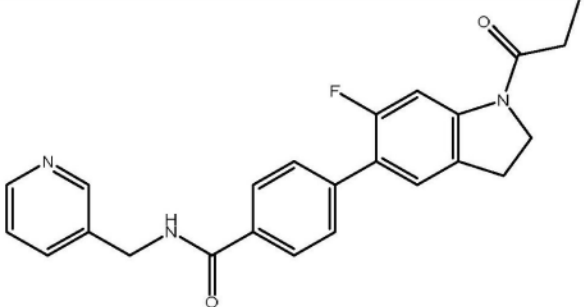
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-197	25.2
	I-198	1.06
	I-199	29.9, 14.7
	I-200	> 30.0

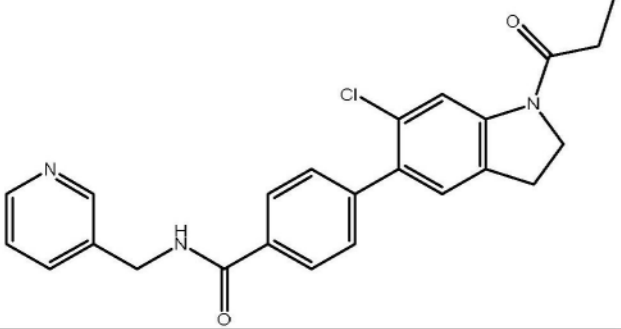
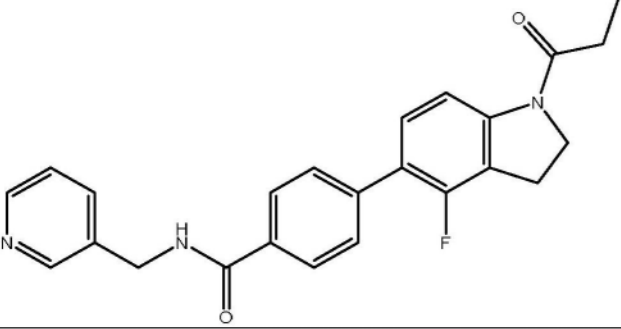
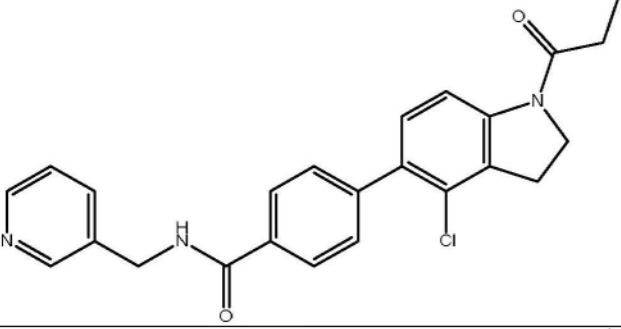
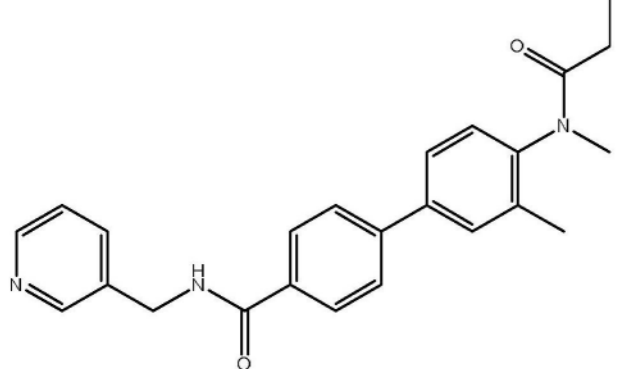
[1540]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-201	13.4, >100
	I-202	10.3, 17.5
	I-203	1.54
	I-204	>30

[1541]

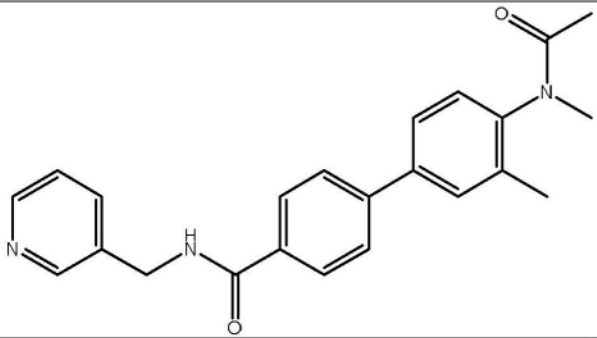
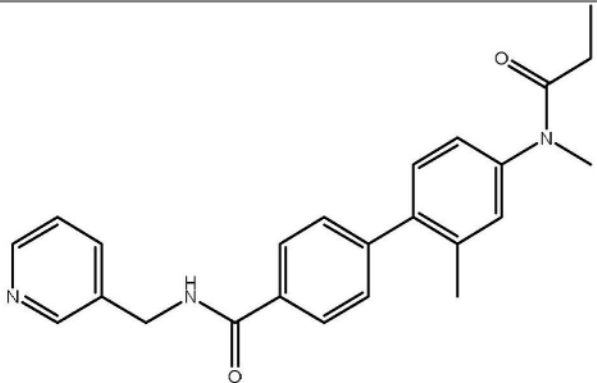
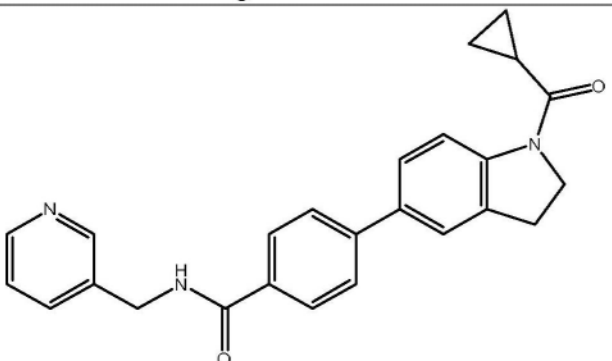
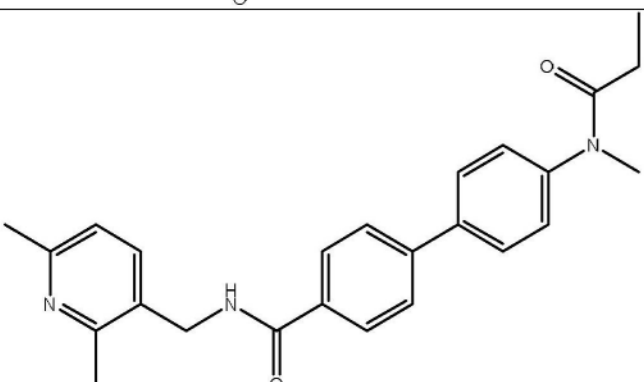
[1542]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-207	> 100
	I-208	>30.0, 15.1
	I-209	>30.0
	I-210	3.02
	I-211	1.16

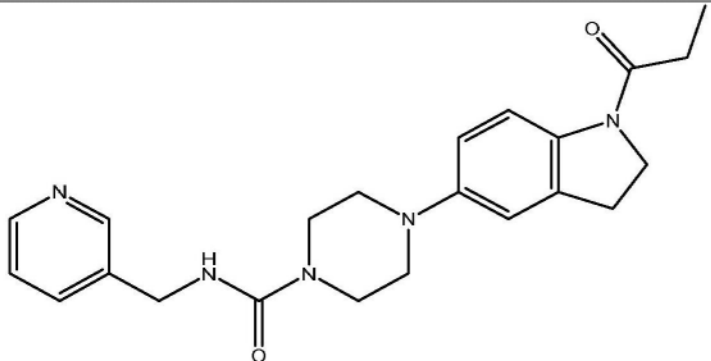
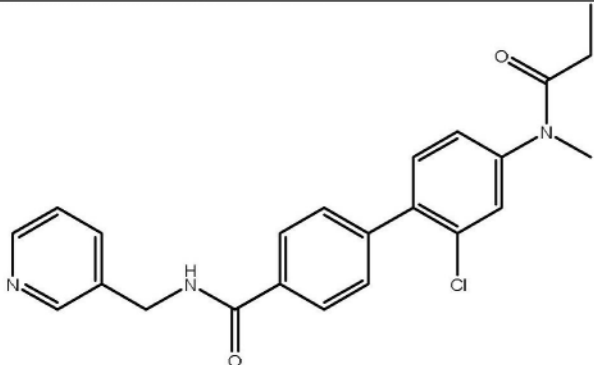
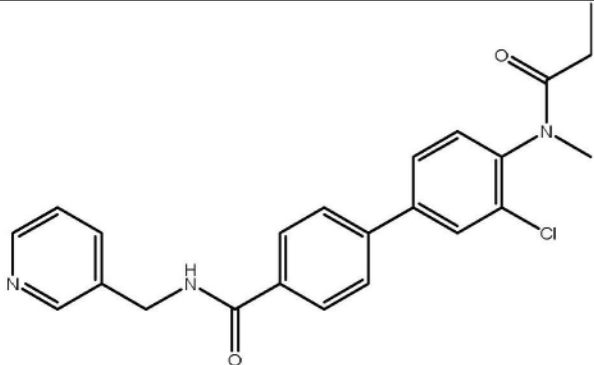
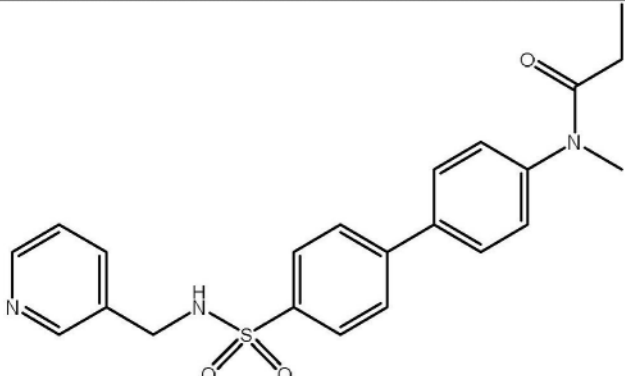
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-212	1.35
	I-213	3.48
	I-214	0.96
	I-215	1.82

[1543]

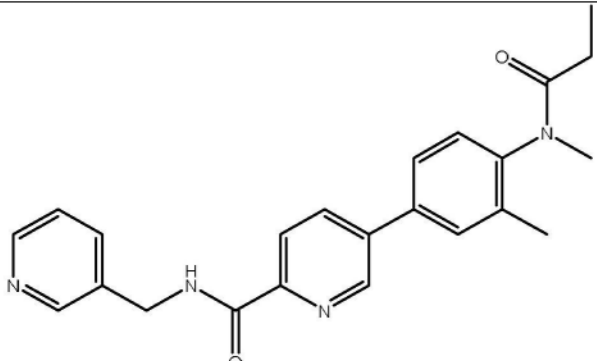
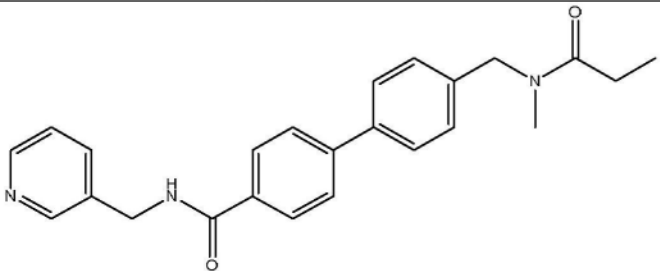
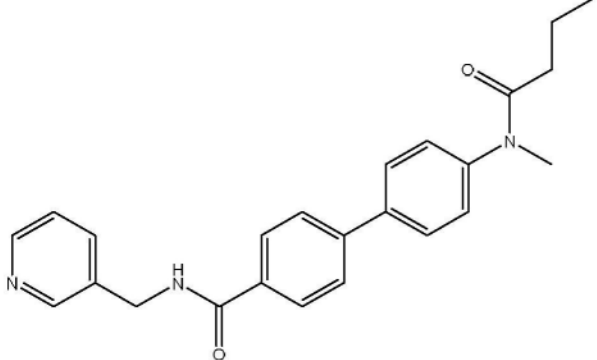
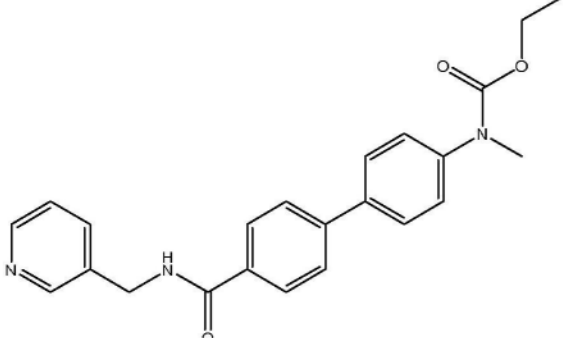
[1544]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-216	2.44
	I-217	1.85
	I-220	2.94
	I-221	0.607

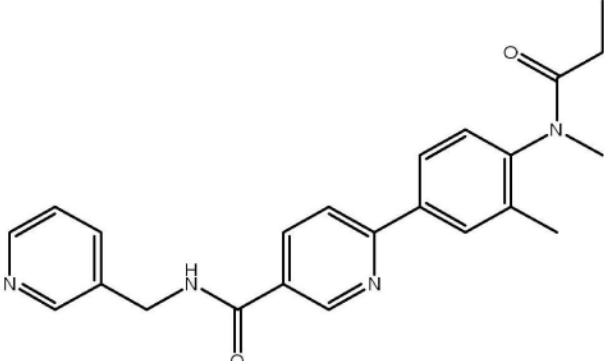
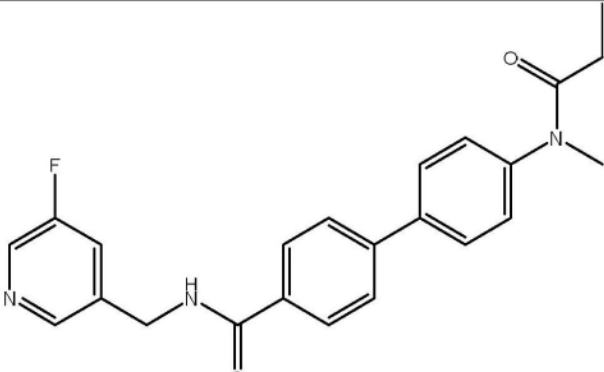
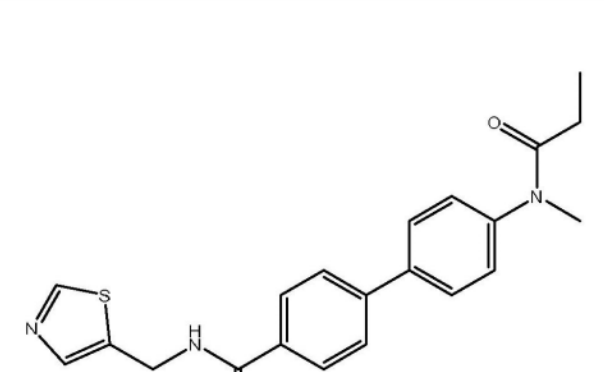
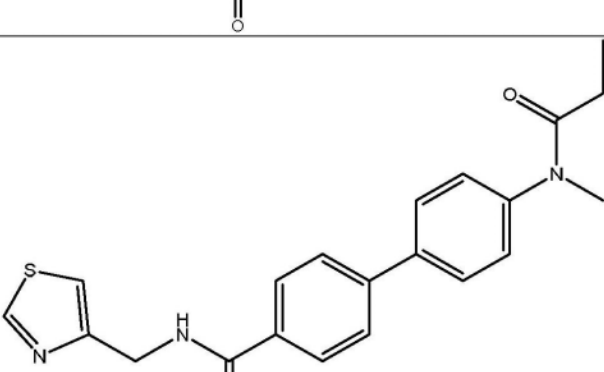
[1545]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-223	4.54
	I-224	1.48
	I-225	1.09
	I-226	9.76

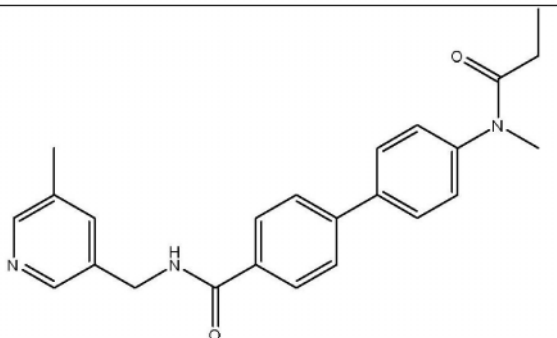
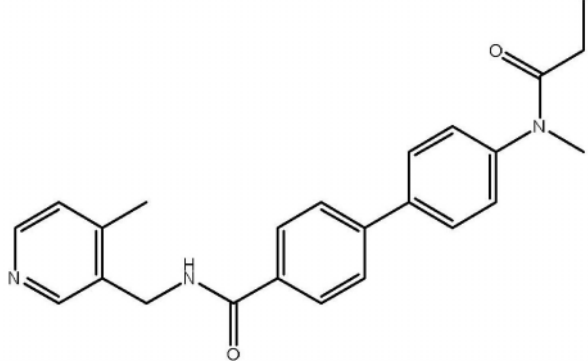
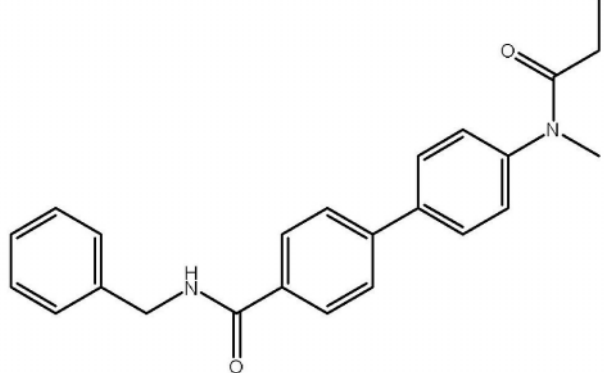
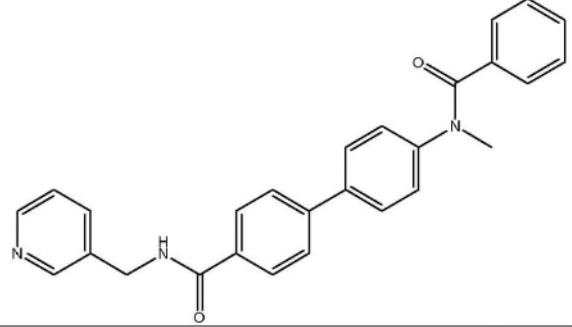
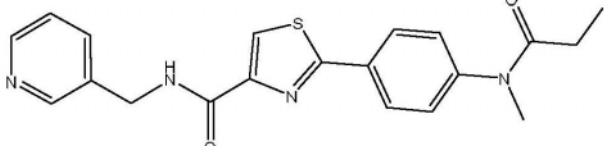
[1546]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-227	5.22
	I-228	3.81
	I-230	4.57
	I-231	3.41

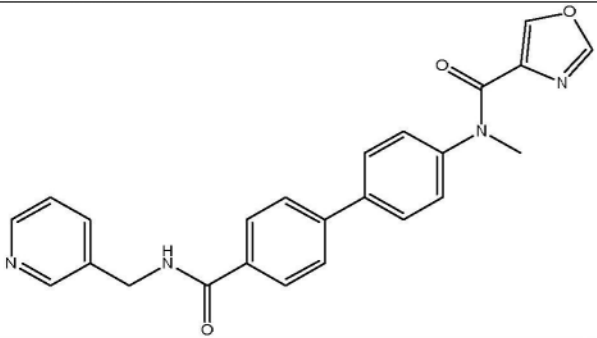
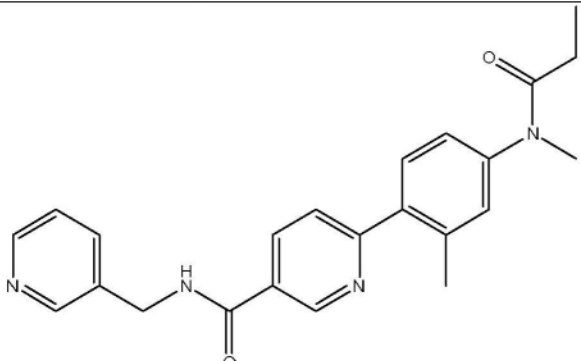
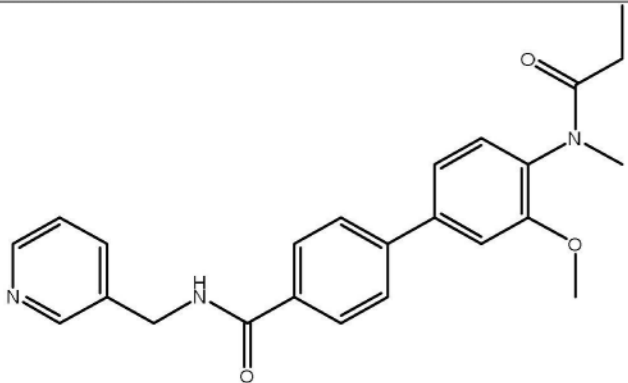
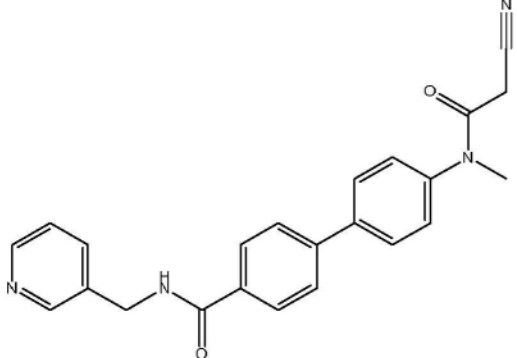
[1547]

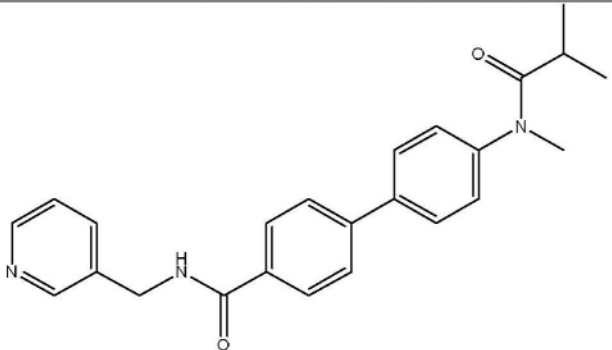
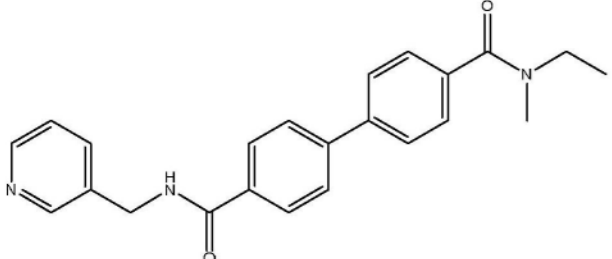
化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-232	1.28
	I-234	> 30.0
	I-235	> 30.0
	I-236	> 30.0

[1548]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-237	6.69
	I-238	> 30.0
	I-239	> 30.0
	I-240	5.11
	I-241	> 30.0

[1549]

化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
	I-245	5.16
	I-246	12.1
	I-248	3.59
	I-249	> 18.4

	化合物结构	化合物编号	AGS IC ₅₀ (μ M)
[1550]		I-250	1.87
		I-251	1.65

[1551] 实施例14. 在RS4;11细胞和MV-4-11细胞中的细胞活力

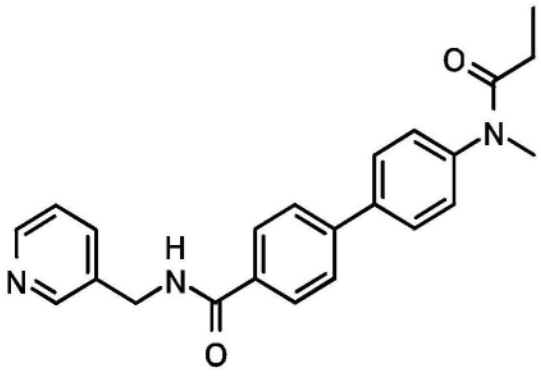
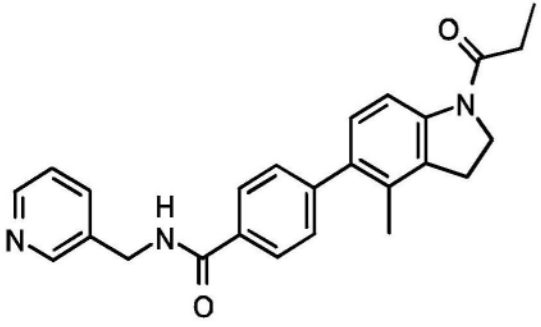
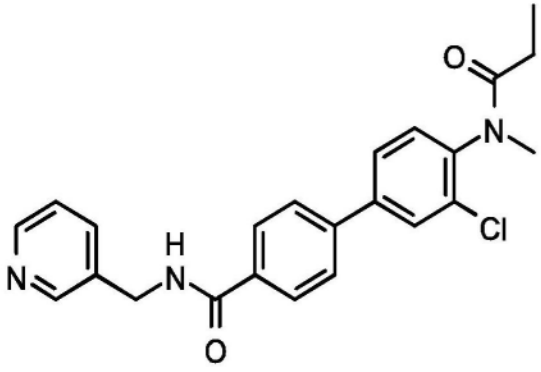
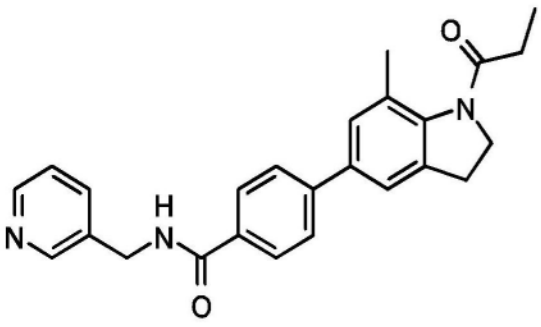
[1552] 将96孔板的每孔约10,000个RS4;11细胞用DMSO(无药物对照)或表6中的每种化合物以8点剂量反应处理4天。使用CellTiter Glo2测量细胞活力。使用CDD Vault测定每种化合物的IC₅₀。示例性结果示于表6中。

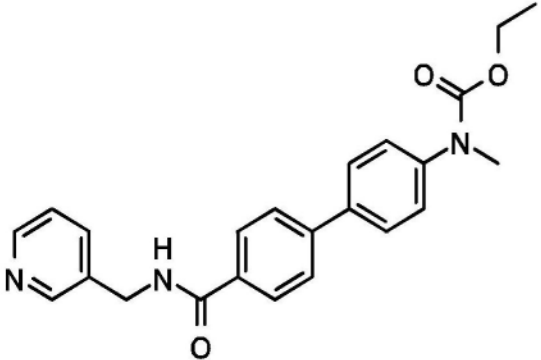
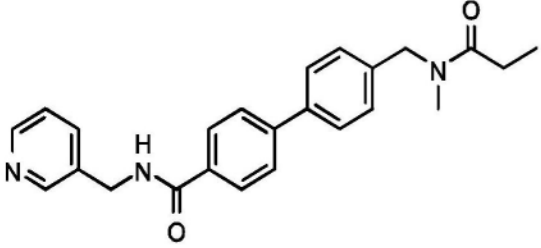
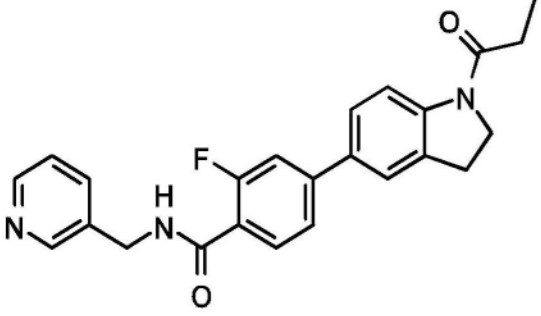
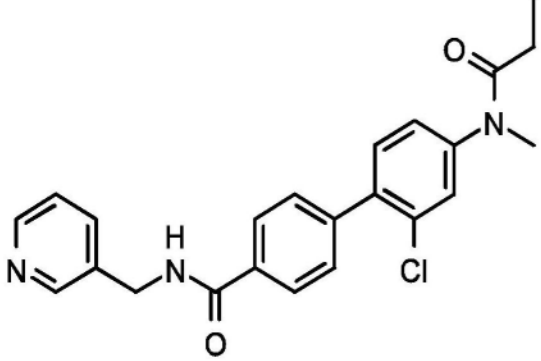
[1553] 将96孔板的每孔约10,000个MV-4-11细胞用DMSO(无药物对照)或表6中的每种化合物以8点剂量反应处理4天。使用CellTiter Glo2测量细胞活力。使用CDD Vault测定每种化合物的IC₅₀。示例性结果示于表6中。

[1554] 表6.

	化合物结构	化合物编号	MV-4-11 IC ₅₀ (μ M)	RS4;11 IC ₅₀ (μ M)
[1555]				

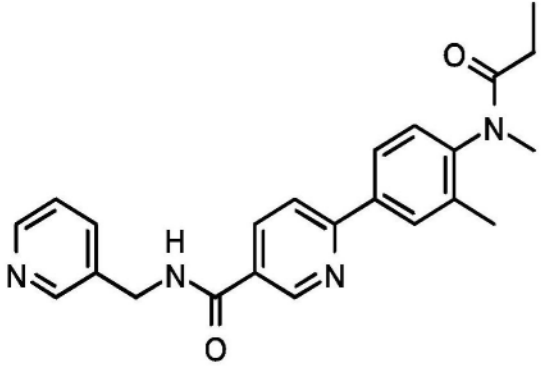
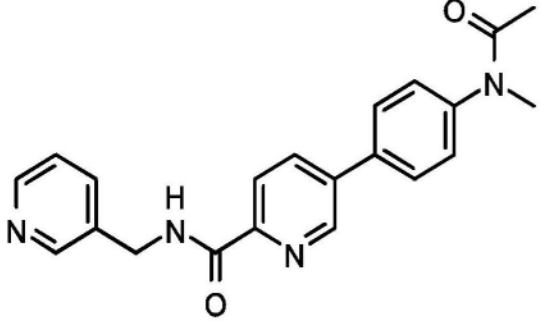
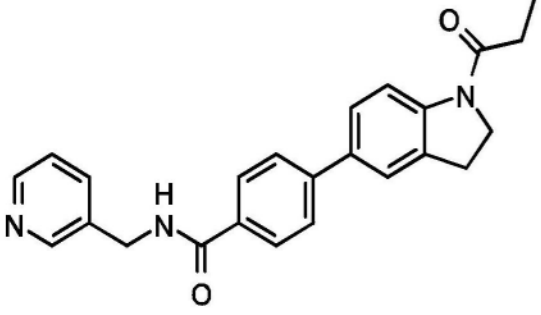
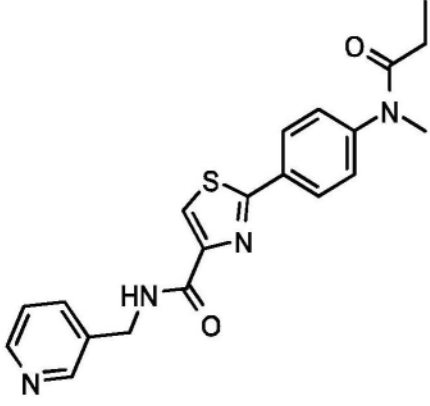
[1556]

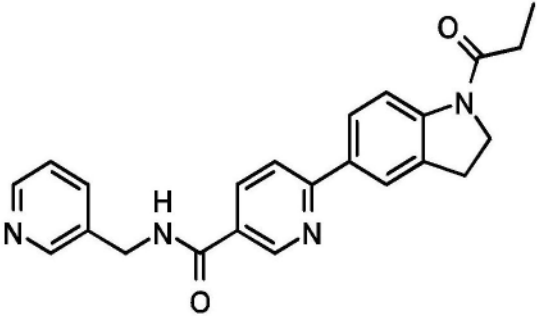
	I-45	0.218	0.689
	I-80	0.565	0.886
	I-225	0.613	0.237
	I-17	0.67	0.27

 <chem>CCOC(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=NC=C3</chem>	I-231	0.741	2.92
 <chem>CC(=O)N(C)CC1=CC=C(C=C1)-C2=CC=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=NC=C3</chem>	I-228	0.765	1.93
 <chem>CC(=O)N1CCCN1C2=CC=C(C=C2)C(=O)C(F)=CC(=O)NC3=CC=NC=C3</chem>	I-98	0.845	> 30.0
 <chem>CC(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1)C(Cl)=CC=C1C(=O)NC2=CC=NC=C2</chem>	I-224	1.1	5.32

[1557]

[1558]

	I-232	1.22	0.231
	I-202	1.47	2.55
	I-43	2.93	0.606
	I-241	3.92	10.5

[1559]		I-54	10.4	4.92
--------	---	-------------	-------------	-------------

[1560] 参考文献

- [1561] 1. American Cancer Society. 2017. Cancer Facts & Figures, 2017. Atlanta: American Cancer Society.
- [1562] 2. Stewart BW, Wild CP, editors. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
- [1563] 3. Taniguchi H, Moriya C, Igarashi H, Saitoh A, Yamamoto H, Adachi Y, Imai K. 2016. Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *Cancer Sci* 107: 1556-1562.
- [1564] 4. Seyfried T and Huysentruyt LC. 2013. On the Origin of Cancer Metastasis. *Crit Rev Oncog*. 18(1-2): 43-73.
- [1565] 5. Bonnet D and Dick JE. 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 3(7): 730-7.
- [1566] 6. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. 2007. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*. 445(7123): 106-10.
- [1567] 7. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC, et al. 2015. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Science translational medicine*. 7(302): 302ra136.
- [1568] 8. Chen J, Li Y, Yu T-S, et al. 2012. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*. 488: 522-26.
- [1569] 9. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey V J, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA. 2008. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human. *Nat Genet* 40: 499-507.
- [1570] 10. Hadjimichael et al., *World J. Stem Cells*, 2015, 7(9): 1150-1184.
- [1571] 11. Guinney J, et al. 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*. 21: 1350-1356.
- [1572] 12. The Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513: 202-209.

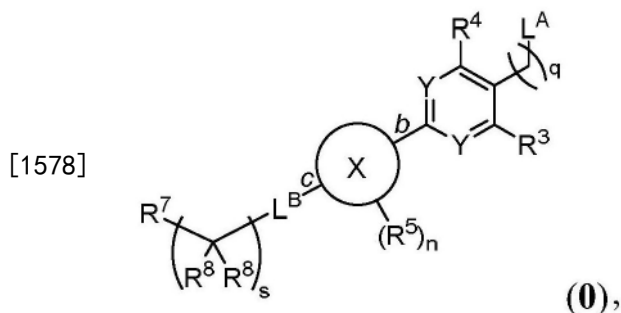
[1573] 13.Asciutti S, et al. 2011. Diverse Mechanisms of Wnt Activation and Effects of Pathway Inhibition on Proliferation of Human Gastric Carcinoma Cells. *Oncogene*. 24;30(8):956-966.

[1574] 14.Laranjeira et al., *Expert Opin Drug Discov*. 2016, 11, 1071-1080.

[1575] 实施方案

[1576] 本申请具体涉及以下实施方案:

[1577] 1. 一种式 (0) 化合物:



[1579] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[1580] L^A 为 $-N(R^2)$ (L^1R^1) 或 $-C(=O)NR^1R^2$;

[1581] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1582] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1583] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基, 其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子; 取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基; 取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基; 取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基; 取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基; 或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1584] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1585] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1586] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1587] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的 5 元单环杂环基或杂芳基;

[1588] q 为 0 或 1;

[1589] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[1590] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1591] \textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或 \square ;

[1592] 当 \textcircled{X} 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时, 键b和键c彼此呈间位或对位;

[1593] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1594] 在化合价允许的情况下, n为0、1、2、3或4, 其中当n为1、2、3或4时, 没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[1595] L^B 为 $-N(R^6)L^2-$ 或 $-L^2N(R^6)-$;

[1596] L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $\begin{matrix} \text{NR}^6 \\ || \\ \text{---S---} \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$ 或 $-S(=O)_2-$;

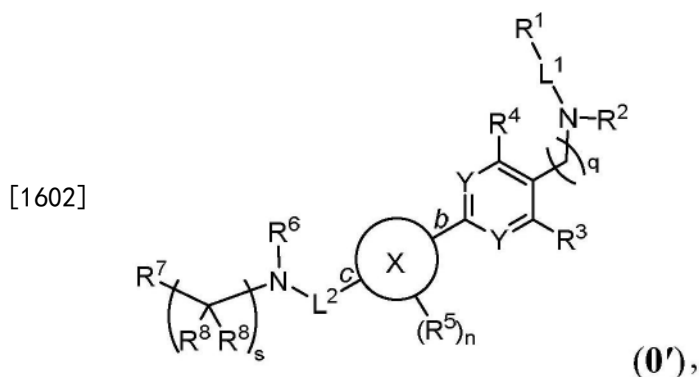
[1597] 每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1598] s是0或1;

[1599] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基; 并且

[1600] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[1601] 2. 如实施方案1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(0'):



[1603] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[1604] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1605] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1606] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代的 C_{1-6} 烷基, 其中取代基包含至少一个双键、三键或杂原子; 取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基; 取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基; 取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基; 取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基; 或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1607] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代

的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[1608] R³是氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；


[1609] R^a的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；


[1610] 或R²和R³与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基；


[1611] q为0或1；

[1612] Y的每个实例独立地为N或CR⁴；

[1613] R⁴的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

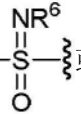
[1614]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或；

[1615] 当 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时，键b和键c彼此呈间位或对位；

[1616] R⁵的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN；

[1617] 在化合价允许的情况下，n为0、1、2、3或4，其中当n为1、2、3或4时，没有R⁵与氮原子连接的情况；

[1618] L²为-C(=O)-、 或-S(=O)₂-；

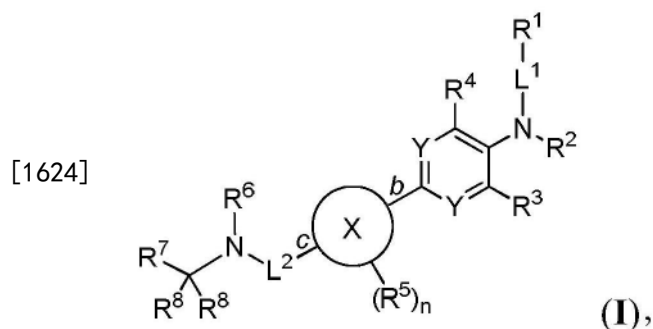
[1619] 每个R⁶独立地为氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[1620] s是0或1；

[1621] R⁷是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[1622] R⁸的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[1623] 3. 如实施方案1-2中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式(I)：



[1625] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[1626] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1627] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1628] 当 L^1 是 $-C(=O)-$ 时, R^1 是包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的 C_{1-6} 烷基;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1629] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基;


[1630] R^3 是卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、或 $-CN$;


[1631] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1632] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

[1633] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[1634] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1635]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、-

$C\equiv C-$ 或.

[1636] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[1637] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1638] 在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[1639] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

[1640] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1641] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

[1642] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[1643] 4. 如实施方案3-4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[1644] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1645] 当 L^1 为单键时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1646] 当 L^1 是 $-C(=O)-$ 时, R^1 是包含至少一个双键、三键或杂原子的取代的 C_{1-6} 烷基;取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基;取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基;取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基;取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基;或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1647] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基;

[1648] R^3 是卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、或 $-CN$;

[1649] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1650] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基;

[1651] Y的每个实例独立地为N或 CR^4 ;

[1652] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1653] \textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基;

[1654] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[1655] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1656] 在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

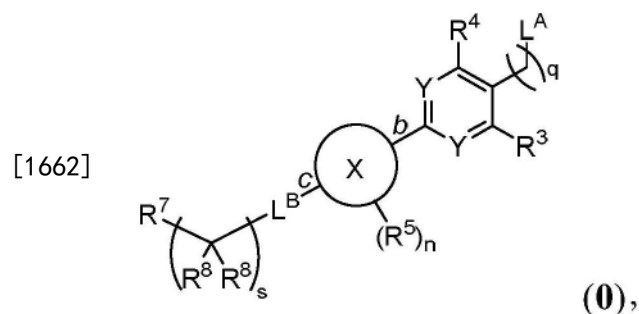
[1657] L^2 为 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

[1658] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1659] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

[1660] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[1661] 5.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(0)化合物:



[1663] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[1664] L^A 为 $-N(R^2)(L^1R^1)$ 或 $-C(=O)NR^1R^2$;

[1665] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1666] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代

的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[1667] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基；

[1668] R^2 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[1669] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[1670] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基；

[1671] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基；

[1672] q 为0或1；

[1673] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ；

[1674] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[1675] \textcircled{X} 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或 \square ；

[1676] 当 \textcircled{X} 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时，键 b 和键 c 彼此呈间位或对位；

[1677] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ ；

[1678] 在化合价允许的情况下, n 为0、1、2、3或4,其中当 n 为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况；

[1679] L^B 为 $-N(R^6)L^2-$ 或 $-L^2N(R^6)-$ ；

[1680] L^2 为 $-C(=O)-$ 、 $\begin{matrix} \text{NR}^6 \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

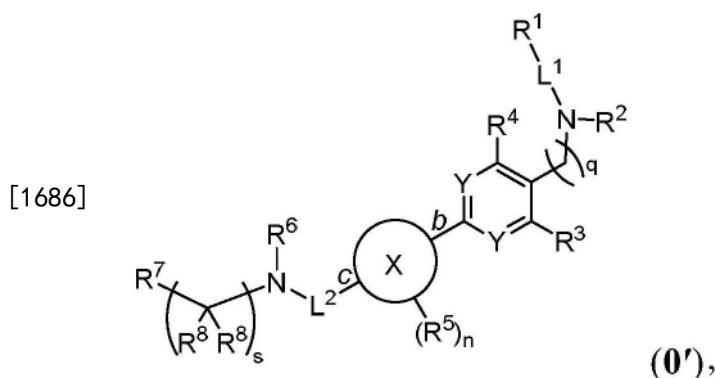
[1681] 每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[1682] s 是0或1；

[1683] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[1684] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[1685] 6. 如实施方案5所述的方法, 其中式(0)化合物具有式(0'):



[1687] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[1688] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1689] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1690] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1691] R^2 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1692] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1693] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1694] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的 5 元或 6 元单环杂环基或杂芳基;

[1695] q 为 0 或 1;

[1696] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[1697] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1698] $\bigcirc X$ 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、哌啶基、

哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁烷基、 $-C\equiv C-$ 或 \square ;

[1699] 当 $\bigcirc X$ 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基时, 键 b 和键 c 彼此呈间位或对位;

[1700] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1701] 在化合价允许的情况下, n 为 0、1、2、3 或 4, 其中当 n 为 1、2、3 或 4 时, 没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[1702] L^2 为 $-C(=O)-$ 、 $\begin{array}{c} \text{NR}^6 \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 或 $-S(=O)_2-$;

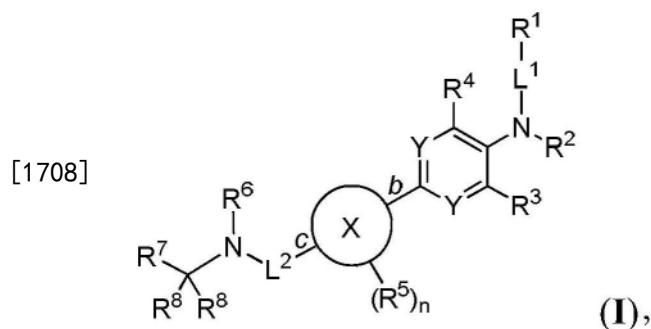
[1703] 每个 R^6 独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1704] s 是 0 或 1;

[1705] R^7 是取代或未被取代的 3 至 7 元单环碳环基、取代或未被取代的 3 至 7 元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的 5 或 6 元单环杂芳基; 并且

[1706] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

[1707] 7. 如实施方案 5 或 6 中任一项所述的方法, 其中所述化合物具有式 (I):



[1709] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[1710] L^1 是单键或 $-C(=O)-$;

[1711] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1712] 当 L^1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环碳环基、取代或未被取代的 3 至 13 元单环或双环杂环基、取代或未被取代的 6 至 11 元单环或双环芳基、或取代或未被取代的 5 至 11 元单环或双环杂芳基;

[1713] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基;



[1714] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1715] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1716] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的 5 元或 6 元单环杂环基或杂芳基;

[1717] Y 的每个实例独立地为 N 或 CR^4 ;

[1718] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$;

[1719]  为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或;

[1720] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[1721] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[1722] 在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子连接的情况;

[1723] L^2 为-C(=O)-或-S(=O)₂-;

[1724] R^6 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基;

[1725] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基;并且

[1726] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN。

[1727] 8.如实施方案5-7中任一项所述的方法,其中:

[1728] L^1 是单键或-C(=O)-;

[1729] 当 L^1 为单键时, R^1 为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1730] 当 L^1 为-C(=O)-时, R^1 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未被取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基;

[1731] R^2 是氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基;


[1732] R^3 是氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[1733] R^a 的每个实例独立地为氢、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、与氧原子连接时的氧保护基或与氮原子连接时的氮保护基;

[1734] 或 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元或6元单环杂环基或杂芳基;

[1735] Y的每个实例独立地为N或 CR^4 ;

[1736] R^4 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[1737]  是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基;

[1738] 键b和键c彼此呈间位或对位;

[1739] R^5 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 或-CN;

[1740] 在化合价允许的情况下,n为0、1、2、3或4,其中当n为1、2、3或4时,没有 R^5 与氮原子

连接的情况；

[1741] L^2 为-C(=O)-或-S(=O)₂-；

[1742] R^6 是氢、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、取代或未被取代的3至13元单环或双环碳环基、取代或未被取代的3至13元单环或双环杂环基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基或氮保护基；

[1743] R^7 是取代或未被取代的3至7元单环碳环基、取代或未被取代的3至7元单环杂环基、取代或未被取代的苯基、或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基；并且

[1744] R^8 的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[1745] 9. 如实施方案5-8或111中任一项所述的方法，其中所述癌症包含癌症干细胞。

[1746] 10. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是胃癌、胃肠道间质瘤、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌或前列腺癌。

[1747] 11. 如实施方案10所述的方法，其中所述癌症是胃癌亚型GS或胃癌亚型CIN。

[1748] 12. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是结肠直肠癌。

[1749] 13. 如实施方案12所述的方法，其中所述癌症是结肠直肠癌亚型CMS2或结肠直肠癌亚型CMS4。

[1750] 14. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是睾丸癌。

[1751] 15. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是肝癌或子宫内膜癌(例如，子宫癌)。

[1752] 16. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是淋巴瘤，例如非霍奇金淋巴瘤。

[1753] 17. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是B细胞淋巴瘤(例如，大B细胞淋巴瘤)、伯基特淋巴瘤(例如，伯基特B细胞淋巴瘤)或大细胞免疫母细胞性淋巴瘤。

[1754] 18. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是白血病(例如，急性单核细胞白血病或急性淋巴细胞性白血病(例如，B细胞急性淋巴细胞性白血病))。

[1755] 19. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是慢性粒细胞白血病(CML)或慢性淋巴细胞性白血病。

[1756] 20. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是急性淋巴母细胞性白血病(例如，B细胞急性淋巴母细胞性白血病或T细胞急性淋巴母细胞性白血病)。

[1757] 21. 如实施方案5-9或111中任一项所述的方法，其中所述癌症是多发性骨髓瘤(例如，B细胞骨髓瘤)。

[1758] 22. 如实施方案5-21中任一项所述的方法，其中所述受试者已进行或正进行一种或多种另外的癌症疗法。

[1759] 23. 如实施方案5-22中任一项所述的方法，其中所述受试者需要再生医学。

[1760] 24. 一种方法，其包括使细胞与有效量的如实施方案5-8中任一项所述的式(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药接触。

[1761] 25. 如实施方案24所述的方法，其中所述细胞的特征在于一种或多种胚胎或多能

特性。

[1762] 26. 如实施方案24或25所述的方法,其中所述细胞是癌症干细胞、胚胎干细胞、诱导性多能干细胞、神经干细胞或成体干细胞。

[1763] 27. 如实施方案24-26中任一项所述的方法,其中所述接触降低所述细胞的一种或多种胚胎特性。

[1764] 28. 如实施方案24-27中任一项所述的方法,其中所述接触在体外或离体。

[1765] 29. 如实施方案24-28中任一项所述的方法,其中所述接触降低细胞活力。

[1766] 30. 如实施方案24-29中任一项所述的方法,其中所述接触杀死所述细胞。

[1767] 31. 一种方法,其包括用有效量的如实施方案5-8中任一项所述的式(I)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药杀死细胞。

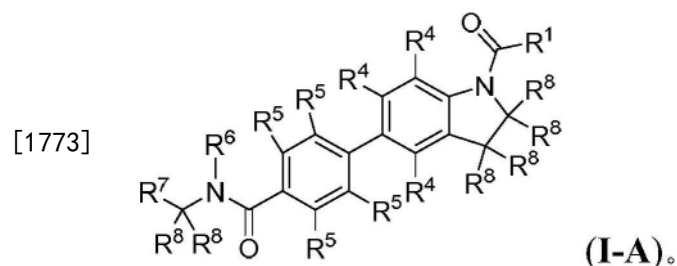
[1768] 32. 如实施方案31所述的方法,其中所述细胞的特征在于一种或多种胚胎特性。

[1769] 33. 如实施方案31-32中任一项所述的方法,其中所述细胞是癌症干细胞、胚胎干细胞、诱导性多能干细胞、神经干细胞或成体干细胞。

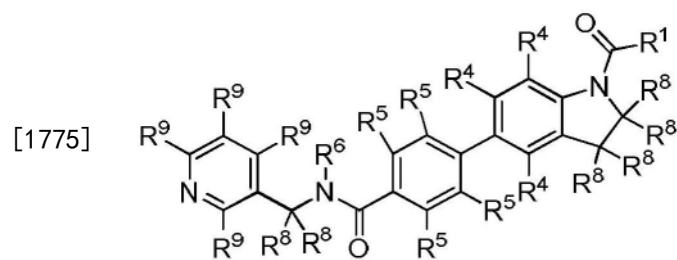
[1770] 34. 如实施方案31-33中任一项所述的方法,其中所述接触降低所述细胞的一种或多种胚胎特性。

[1771] 35. 如实施方案31-34中任一项所述的方法,其中所述接触在体外或离体。

[1772] 36. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)具有式(I-A):

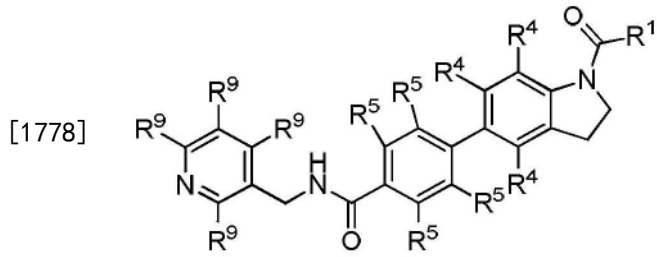


[1774] 37. 如实施方案36所述的化合物或方法,其中式(I)具有下式:



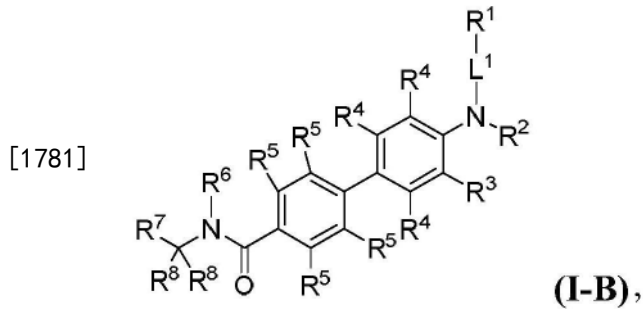
[1776] 其中R⁹的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[1777] 38. 如实施方案37所述的化合物或方法,其中式(I)具有下式:



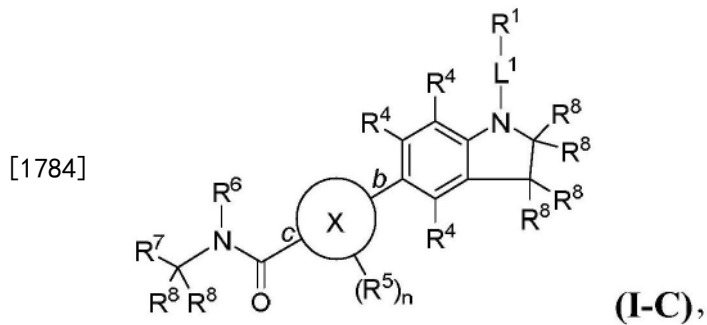
[1779] 其中R⁹的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[1780] 39. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)具有式(I-B):



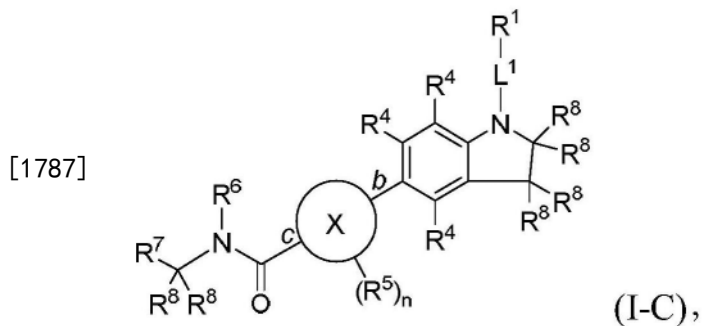
[1782] 其中R⁷为取代或未被取代的3-吡啶基。

[1783] 40. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)具有式(I-C):



[1785] 其中 为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

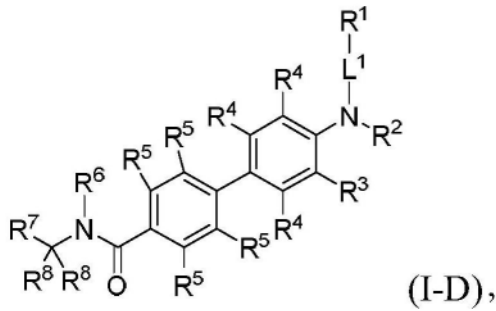
[1786] 41. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)为式(I-C):



[1788] 其中 是咪唑基、噁唑基、氮杂环丁烷基、-C≡C-或 。

[1789] 42. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)为式(I-D):

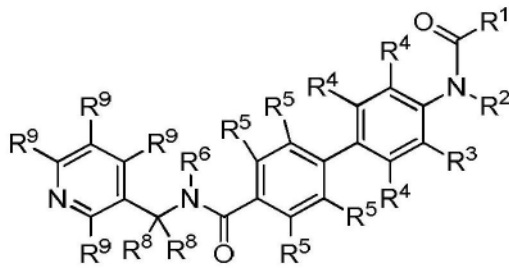
[1790]



[1791] 其中R⁷为取代或未被取代的3至7元单环杂环基或取代或未被取代的5或6元单环杂芳基。

[1792] 43. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中式(I)具有下式:

[1793]



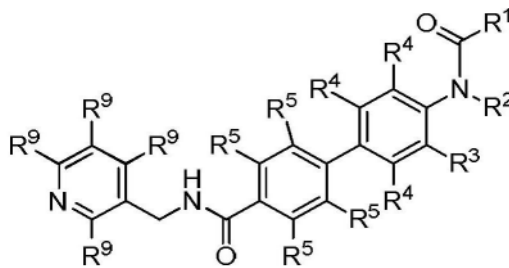
[1794] 其中:

[1795] R²为取代或未被取代的C₁₋₆烷基;并且

[1796] R⁹的每个实例独立地为氢、卤素、取代或未被取代的C₁₋₆烷基、-OR^a、-N(R^a)₂或-CN。

[1797] 44. 如实施方案43所述的化合物或方法,其中式(I)具有下式:

[1798]



[1799] 45. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中L^A为-C(=O)NR¹R²。

[1800] 46. 如实施方案1-35或45中任一项所述的化合物或方法,其中L^B为-L²N(R⁶) -。

[1801] 47. 如实施方案1-35或45-46中任一项所述的化合物或方法,其中q是1。

[1802] 48. 如实施方案1-35或45-47中任一项所述的化合物或方法,其中s是0。

[1803] 49. 如实施方案1-48中任一项所述的化合物或方法,其中R¹为取代或未被取代的C₁₋₆烷基。

[1804] 50. 如实施方案49所述的化合物或方法,其中R¹为未被取代的C₁₋₆烷基。

[1805] 51. 如实施方案1-50中任一项所述的化合物或方法,其中L¹为单键。

[1806] 52. 如实施方案51所述的方法,其中当L¹为单键时,R¹为氢。

[1807] 53. 如实施方案1-50中任一项所述的化合物或方法,其中L¹为-C(=O) -。

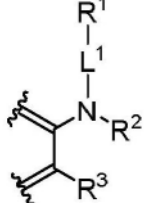
[1808] 54. 如实施方案1-53中任一项所述的化合物或方法,其中R²为氢或取代或未被取代的C₁₋₆烷基。

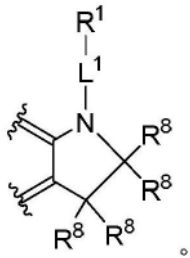
[1809] 55. 如实施方案54所述的化合物或方法,其中R²为取代或未被取代的C₁₋₆烷基。

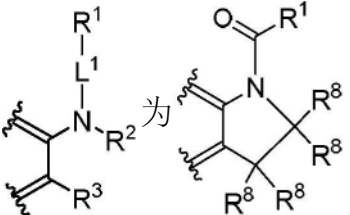
[1810] 56. 如实施方案1-55中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^3 为卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或 $-OR^a$ 。

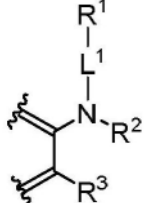
[1811] 57. 如实施方案5-55中任一项所述的方法, 其中 R^3 为氢。

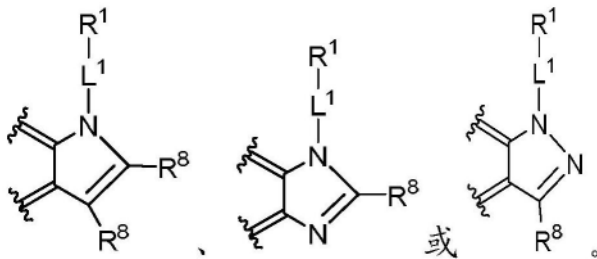
[1812] 58. 如实施方案1-53中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的5元单环杂环基或杂芳基。

[1813] 59. 如实施方案1-53中任一项所述的化合物或方法, 其中  为

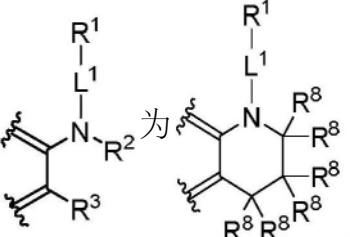


[1814] 60. 如实施方案59所述的化合物或方法, 其中  为

[1815] 61. 如实施方案1-53中任一项所述的化合物或方法, 其中  为

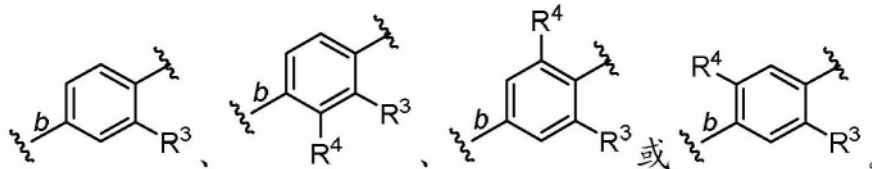
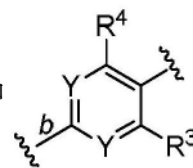


[1816] 62. 如实施方案5-53中任一项所述的方法, 其中 R^2 和 R^3 与它们的插入原子连接形成取代或未被取代的6元单环杂环基或杂芳基。

[1817] 63. 如实施方案62所述的方法, 其中  为

[1818] 64. 如实施方案1-63中任一项所述的化合物或方法,其中Y的每个实例为 CR^4 。

[1819] 65. 如实施方案1-63中任一项所述的化合物或方法,其中

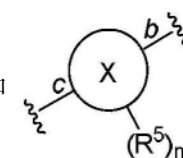


[1820] 66. 如实施方案1-63中任一项所述的化合物或方法,其中至少一个Y为N。

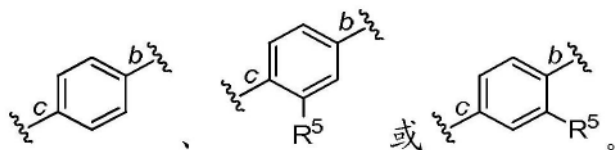
[1821] 67. 如实施方案1-66中任一项所述的化合物或方法,其中R⁴的每个实例为氢。

[1822] 68. 如实施方案1-66中任一项所述的化合物或方法,其中R⁴的至少一个实例为卤素或取代或未被取代的C₁₋₆烷基。

[1823] 69. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中



[1824] 70. 如实施方案69所述的化合物或方法,其中



[1825] 71. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中



[1826] 72. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中



[1827] 73. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中



[1828] 74. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中



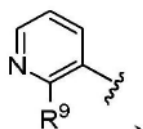
[1829] 75. 如实施方案1-68中任一项所述的化合物或方法,其中

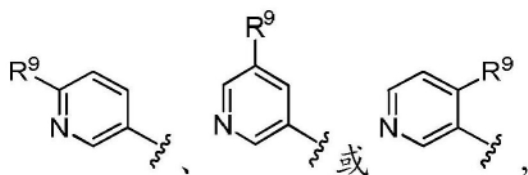


[1830] 76. 如实施方案1-75中任一项所述的化合物或方法,其中键b和键c彼此呈对位。

[1831] 77. 如实施方案1-75中任一项所述的化合物或方法,其中键b和键c彼此呈间位。

- [1832] 78. 如实施方案1-77中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^5 的每个实例为氢。
- [1833] 79. 如实施方案1-77中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^5 的至少一个实例为卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或 $-OR^a$ 。
- [1834] 80. 如实施方案1-79中任一项所述的化合物或方法, 其中 L^2 为 $-C(=O)-$ 。
- [1835] 81. 如实施方案1-79中任一项所述的化合物或方法, 其中 L^2 为 $-S(=O)_2-$ 。
- [1836] 82. 如实施方案1-81中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^6 为氢。
- [1837] 83. 如实施方案1-81中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^6 为取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未被取代的6至11元单环或双环芳基、或取代或未被取代的5至11元单环或双环杂芳基。
- [1838] 84. 如实施方案1-83中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^7 为取代或未被取代的3至7元单环杂环基。
- [1839] 85. 如实施方案1-83中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^7 为取代或未被取代的5至6元单环杂芳基。
- [1840] 86. 如实施方案85所述的化合物或方法, 其中 R^7 为取代的或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、或取代或未被取代的哒嗪基。
- [1841] 87. 如实施方案85所述的化合物或方法, 其中 R^7 为取代或未被取代的3-吡啶基。
- [1842] 88. 如实施方案85所述的化合物或方法, 其中 R^7 为未被取代的3-吡啶基。

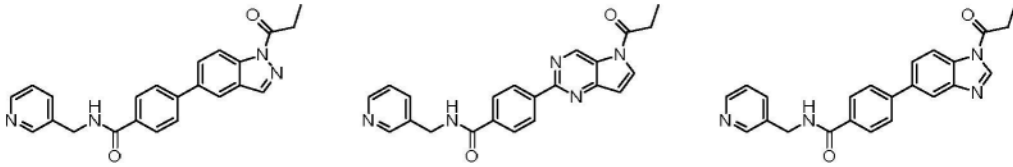
[1843] 89. 如实施方案85所述的化合物或方法, 其中 R^7 为 



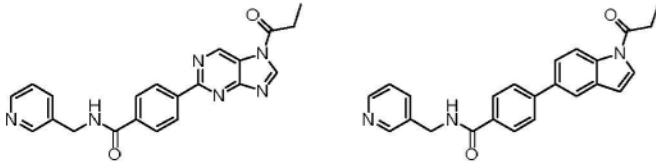
其中 R^9 为氢、卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基、-

OR^a 、 $-N(R^a)_2$ 或 $-CN$ 。

- [1844] 90. 如实施方案1-89中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^8 的每个实例为氢。
- [1845] 91. 如实施方案1-89中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^8 的至少一个实例为卤素或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基。
- [1846] 92. 如实施方案1-91中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^9 的每个实例为氢。
- [1847] 93. 如实施方案1-91中任一项所述的化合物或方法, 其中 R^9 的至少一个实例为卤素、取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基或 $-OR^a$ 。
- [1848] 94. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法, 其中所述化合物具有下式:

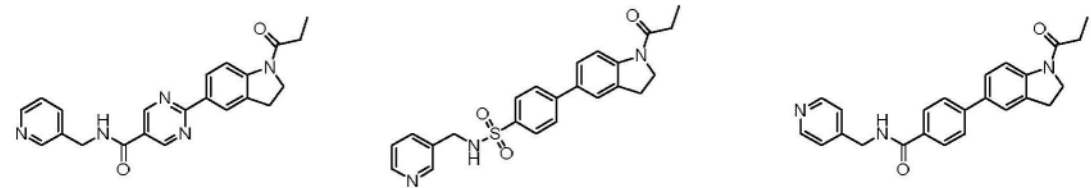


[1849]

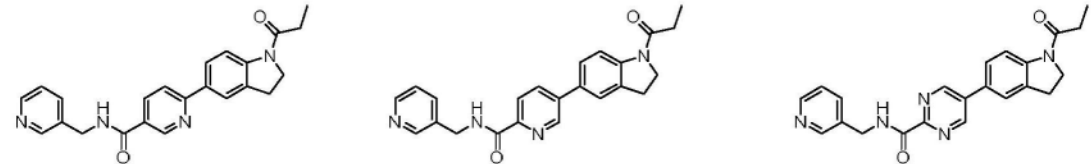
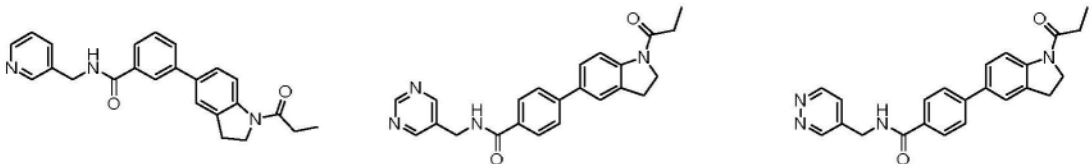


[1850] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1851] 95. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

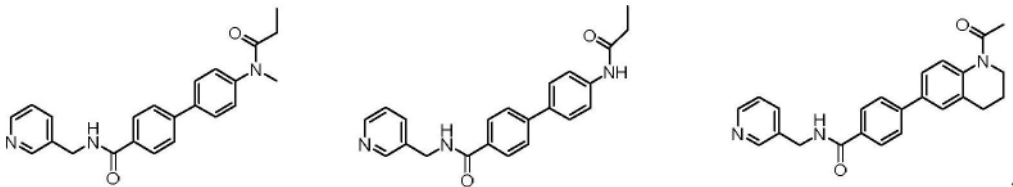


[1852]



[1853] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1854] 96. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

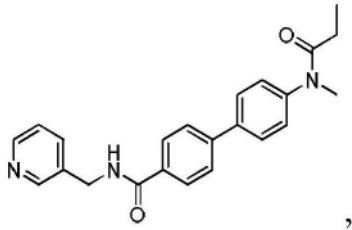


[1855]

[1856] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1857] 97. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

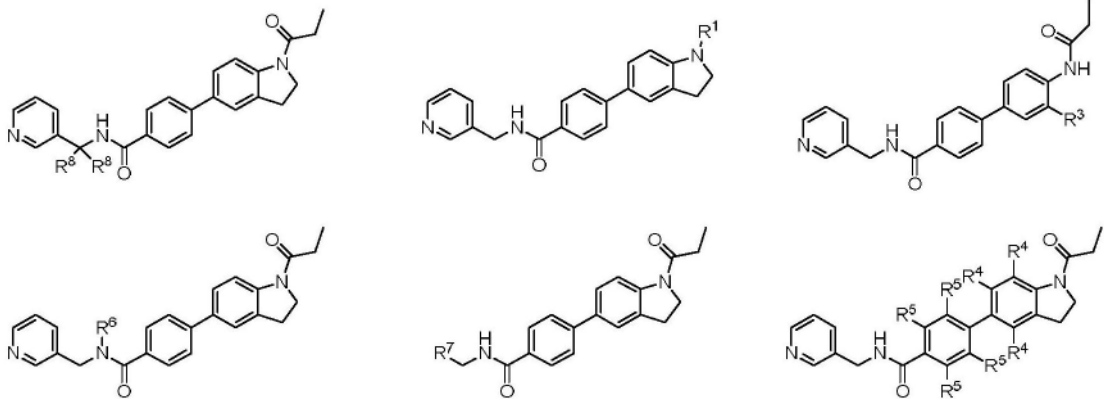
[1858]



[1859] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1860] 98. 如实施方案1-93中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

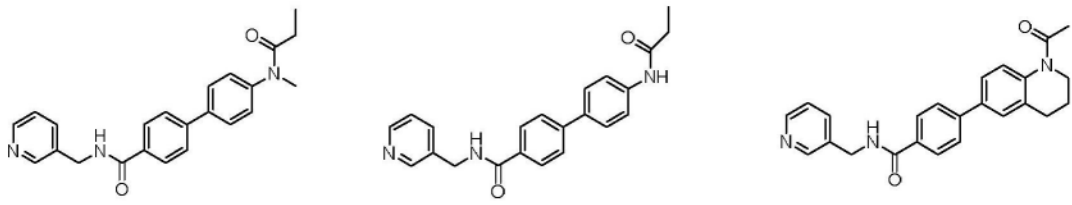
[1861]



[1862] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1863] 99. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

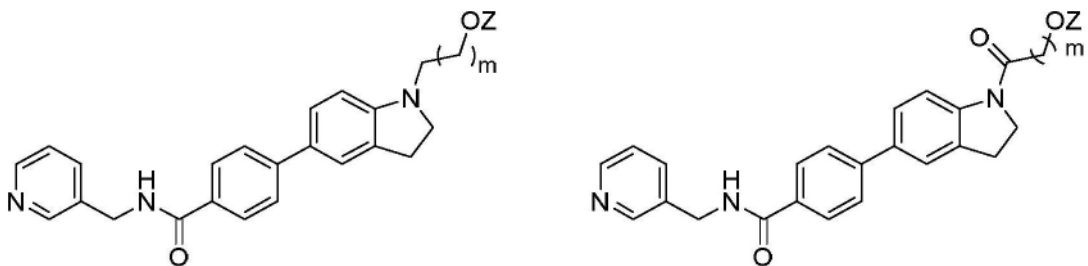
[1864]



[1865] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1866] 100. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

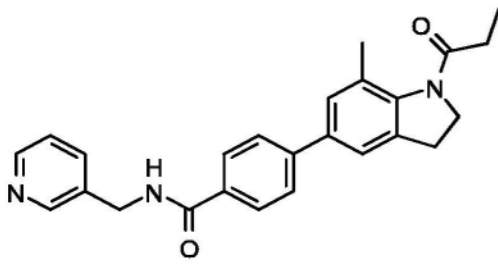
[1867]



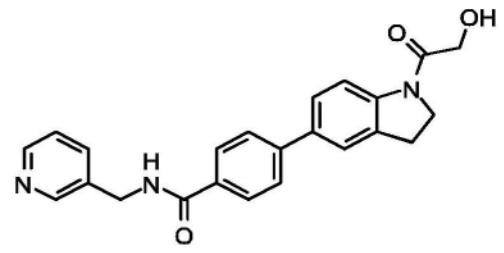
[1868] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中Z为氢或取代或未被取代的C₁₋₆烷基;并且

[1869] m为1、2、3、4、5或6。

[1870] 101. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法,其中所述化合物具有下式:

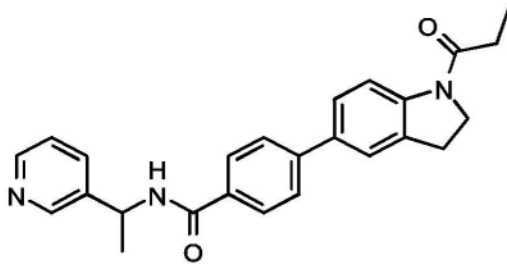


I-17

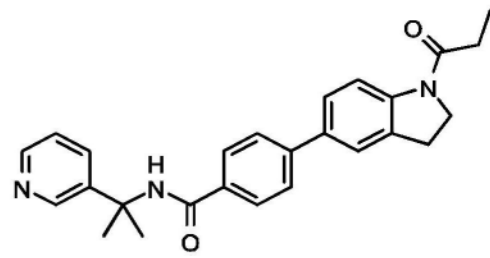


I-47

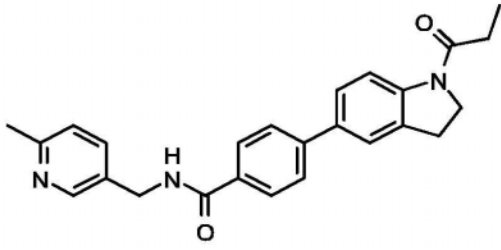
[1871]



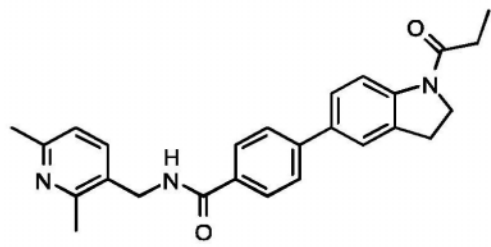
I-57



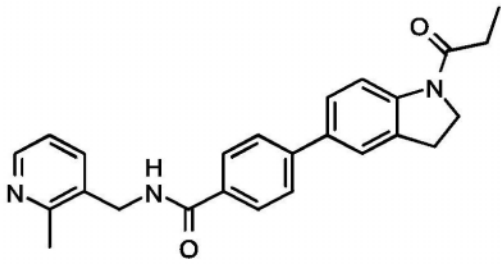
I-58



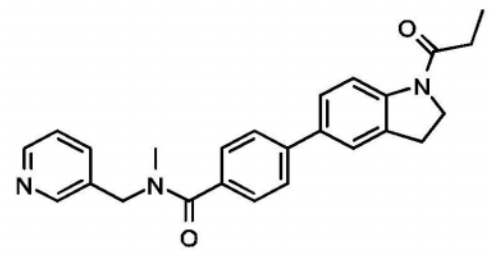
I-59



I-60

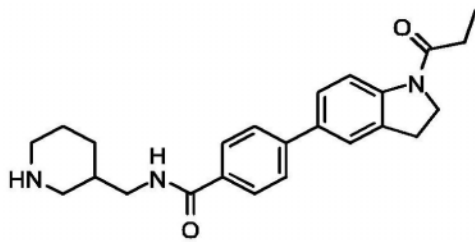


I-61

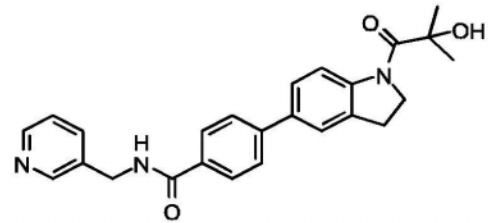


I-62

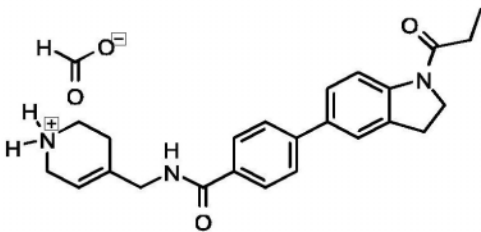
[1872]



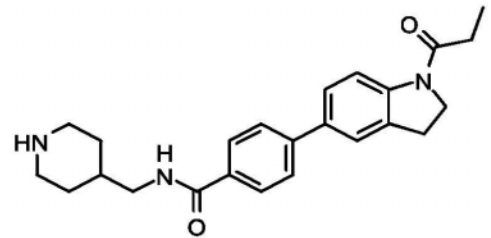
I-63



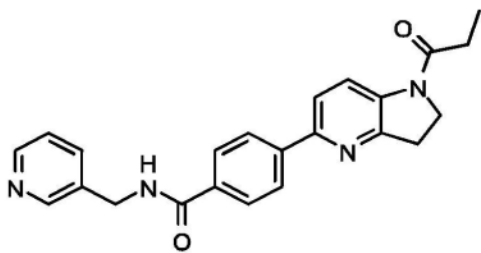
I-68



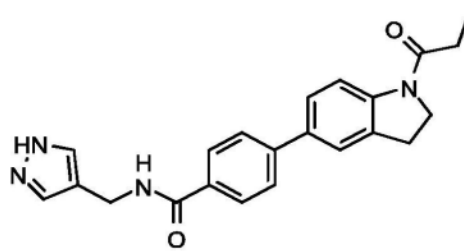
I-69 的单甲酸盐



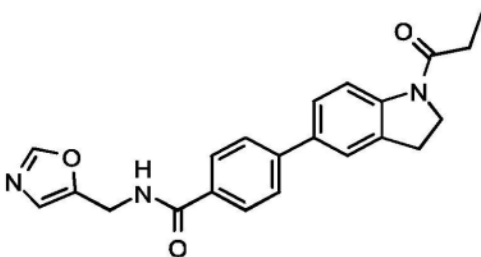
I-70



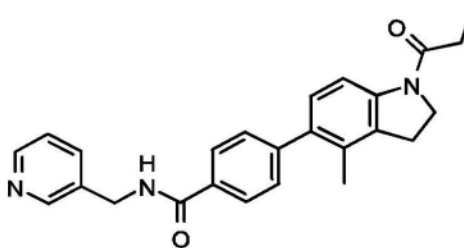
I-71



I-72

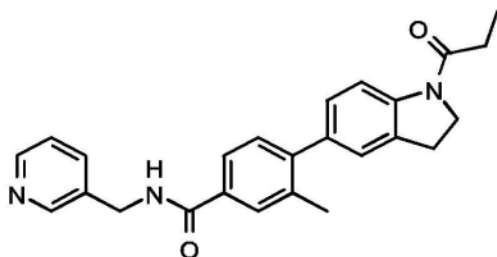


I-73

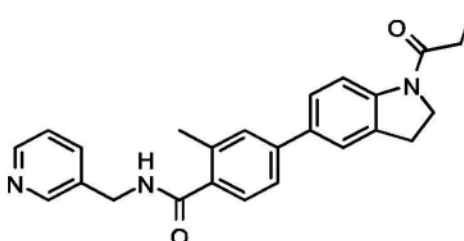


I-80

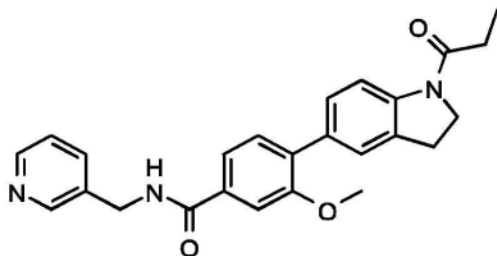
[1873]



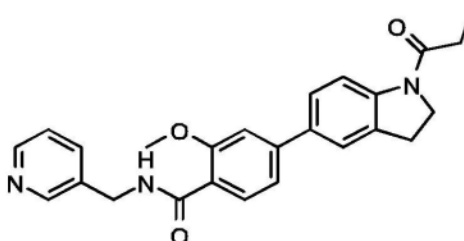
I-91



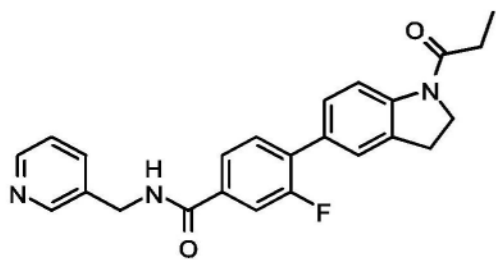
I-93



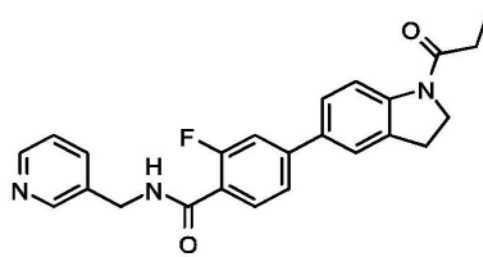
I-94



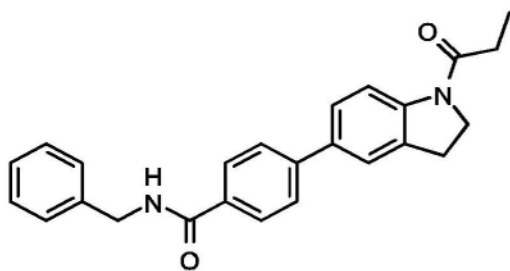
I-96



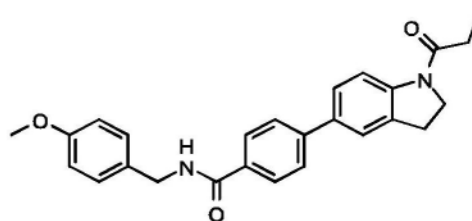
I-97



I-98

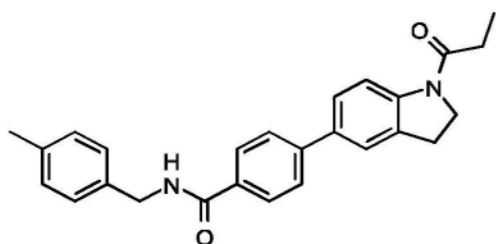


I-152

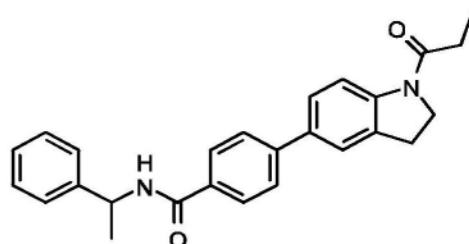


I-156

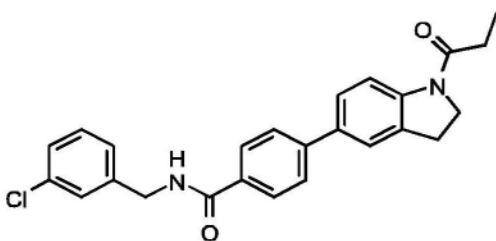
[1874]



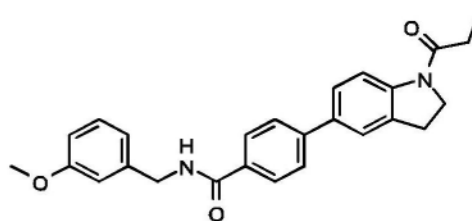
I-157



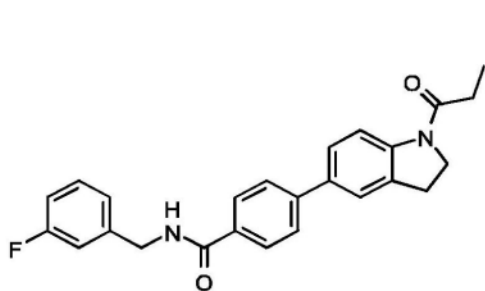
I-160



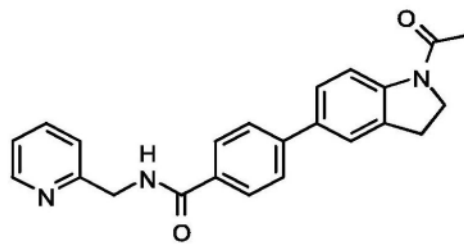
I-168



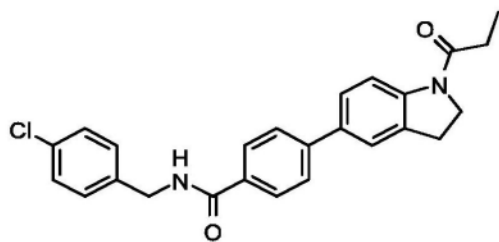
I-171



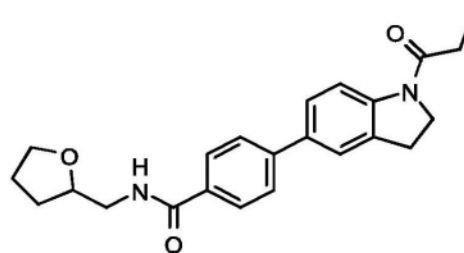
I-174



I-175

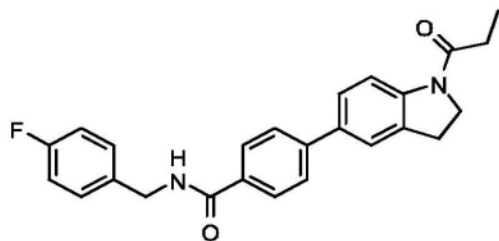


I-176

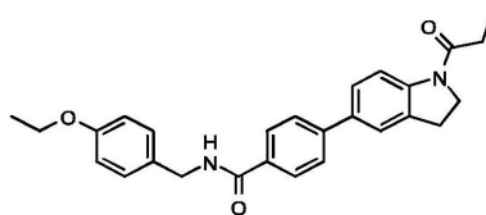


I-178

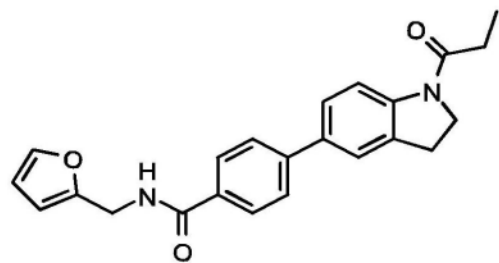
[1875]



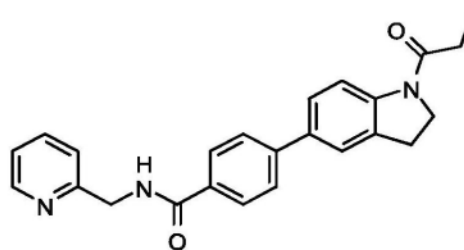
I-179



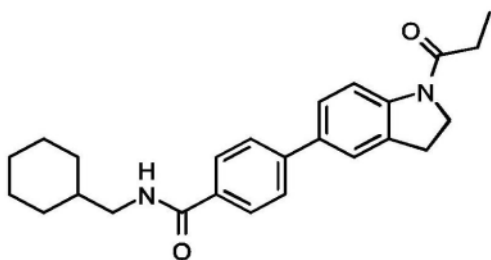
I-180



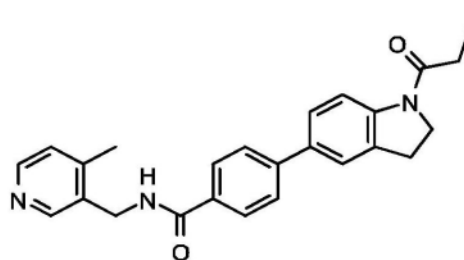
I-181



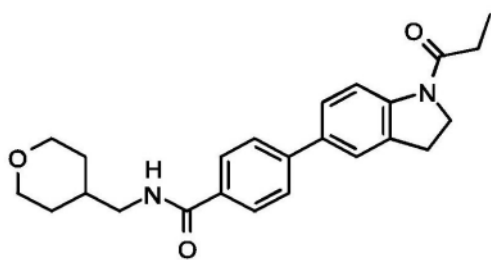
I-185



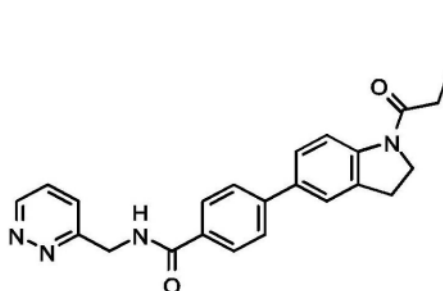
I-186



I-188

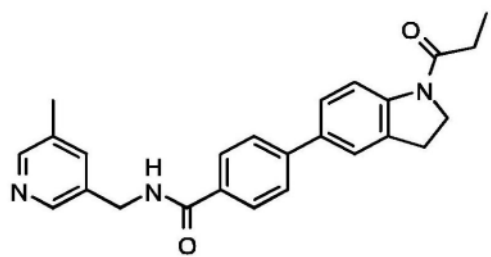


I-191

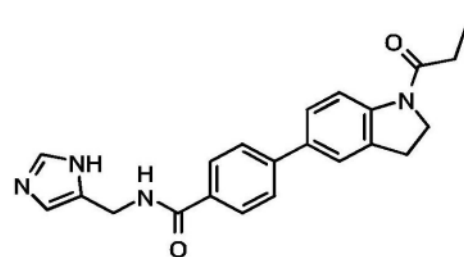


I-197

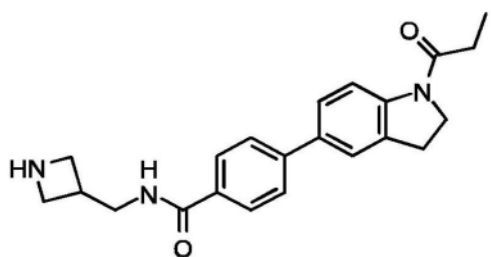
[1876]



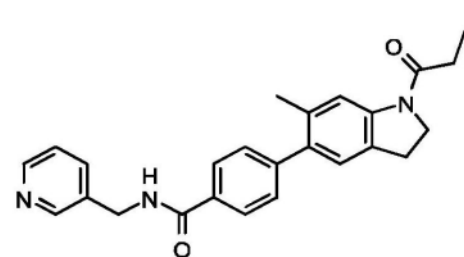
I-198



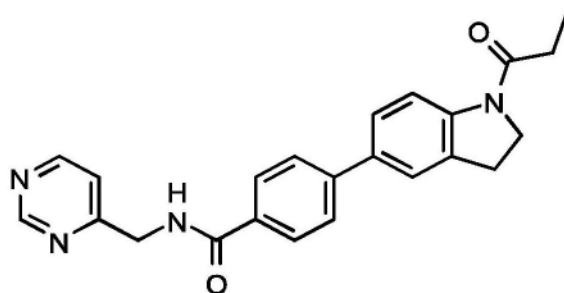
I-199



I-200

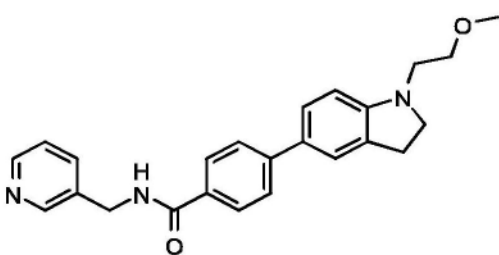


I-203

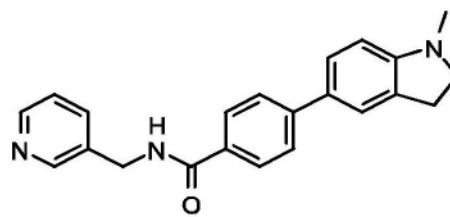


I-204

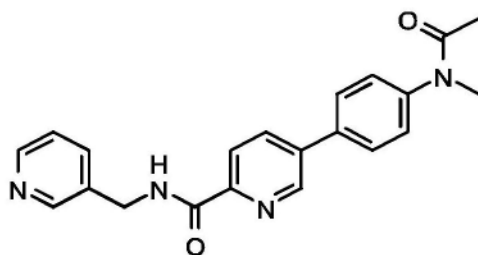
[1877]



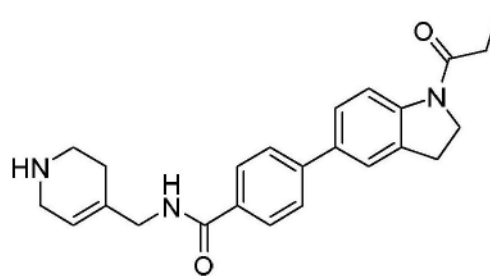
I-53



I-75



I-202



I-69

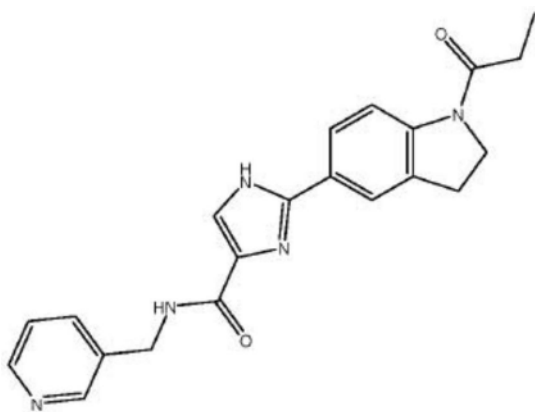
[1878] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1879] 102. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法, 其中所述化合物选自表A中所列出的化合物。

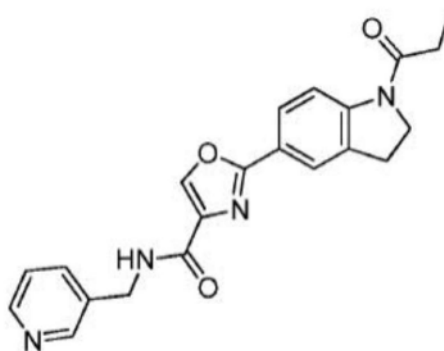
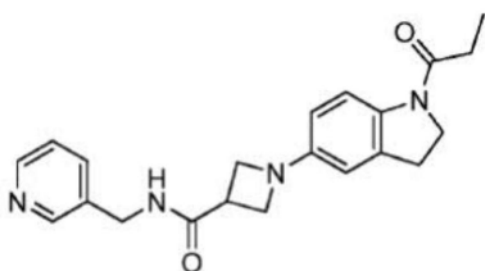
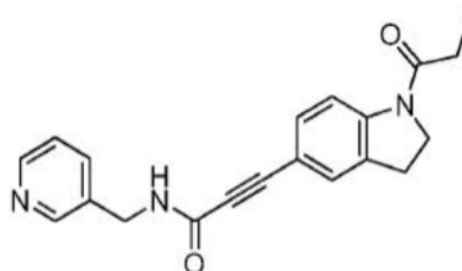
[1880] 103. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法, 其中所述化合物选自段落[0205]中所列出的化合物。

[1881] 104. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法, 其中所述化合物选自表5中所列出的化合物。

[1882] 105. 如实施方案1-35中任一项所述的化合物或方法, 其中所述化合物具有下式:



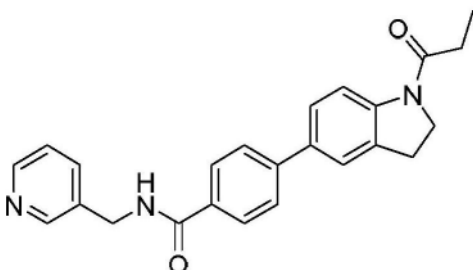
[1883]

I-208**I-187****I-209****I-201**

或

[1884] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

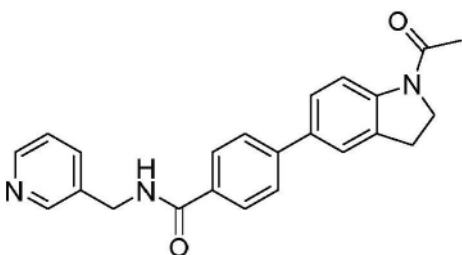
[1885] 106. 如实施方案5-35中任一项所述的方法,其中所述化合物具有下式:



[1886]

[1887] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1888] 107. 如实施方案5-35中任一项所述的方法,其中所述化合物具有下式:



[1889]

[1890] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[1891] 108.一种药物组合物,其包含:

[1892] 如实施方案1-4、36-51、53-56、58-62和64-105中任一项所定义的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;以及任选地

[1893] 药学上可接受的赋形剂。

[1894] 109.如实施方案108所述的药物组合物,其还包含另外的药学上的药剂。

[1895] 110.如实施方案109所述的药物组合物,其中所述另外的药学上的药剂是化疗剂。

[1896] 111.一种治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用如实施方案108、109或110所述的药物组合物。

[1897] 112.一种试剂盒,其包括:

[1898] 如实施方案1-4、36-51、53-56、58-62和64-105中任一项所定义的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;或如实施方案89、90或91所述的药物组合物;以及

[1899] 使用所述化合物、药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药或药物组合物的说明书。

[1900] 等效物和范围

[1901] 在实施方案中,除非相反指示或另外从上下文明显看出,否则冠词诸如“一个(a)”、“一种(an)”以及“所述(the)”可意指一个或多个。除非指明相反情况或另外从上下文明显看出,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、被用于给定产品或方法中或以其他方式与给定产品或方法相关,则认为在组的一个或多个成员之间包括“或”的实施方案或描述是满足的。本发明包括其中所述组中只有一个成员存在于、被用于给定产品或方法中或以其他方式与给定产品或方法相关的实施方案。本发明包括其中多于一个或所有的组成员存在于、被用于或以其他方式与给定的产品或方法相关的实施方案。

[1902] 此外,本发明包括所有的变化、组合和排列,其中一个或多个限制、要素、条款以及描述性术语,从所列出的实施方案中的一个或多个被引入到另一实施方案。例如,任何附属在另一实施方案的实施方案可被修改以包括在任一其他属于同一基本实施方案的实施方案中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为列表例如以马库什(Markush)组格式时,所述要素的每个子组也被公开,并且任何一个或多个要素可从所述组移除。应理解,一般来说,在本发明或本发明的方面被称作包含特定要素和/或特征的情况下,本发明或本发明方面的某些实施方案由此类要素和/或特征组成或者基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案在本文中并非都具体陈述。还应注意,术语“包含”和“含有”旨在为开放的并且容许包括另外的要素或步骤。在给出范围时,端点被包括在内。此外,除非另外指示或另外从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则在本发明的不同实施方案中,表述为范围的值可假定为任何特定值或所述范围内的子范围,到所述范围的下限的单位的十分之一,除非在上下文中另有明确规定。

[1903] 本申请涉及各个授权的专利、公布的专利申请、期刊文章和其他公布,所有这些以引用的方式并入本文。如果并入的参考文献中的任一个与本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。另外,在现有技术内的本发明的任何具体实施方案可从任何一个或多个实施方案中明确排除。因为认为此类实施方案为本领域普通技术人员所已知的,即使本文没有

明确阐述排除,也可排除它们。无论是否与现有技术存在相关,本发明的任何具体实施方案都可出于任何原因从任何实施方案中排除。

[1904] 本领域技术人员将认识到或仅仅使用常规实验即能够确定本文所描述的具体实施方案的许多等同形式。本文所述的本发明的实施方案的范围并不旨在限于以上描述,而是如所附实施方案书所阐述。本领域普通技术人员将理解,在不偏离如以下实施方案书中定义的本发明的精神或范围的情况下,可对本说明书做出各种改变和修改。

用药物(化合物I-1)抑制胃癌生长

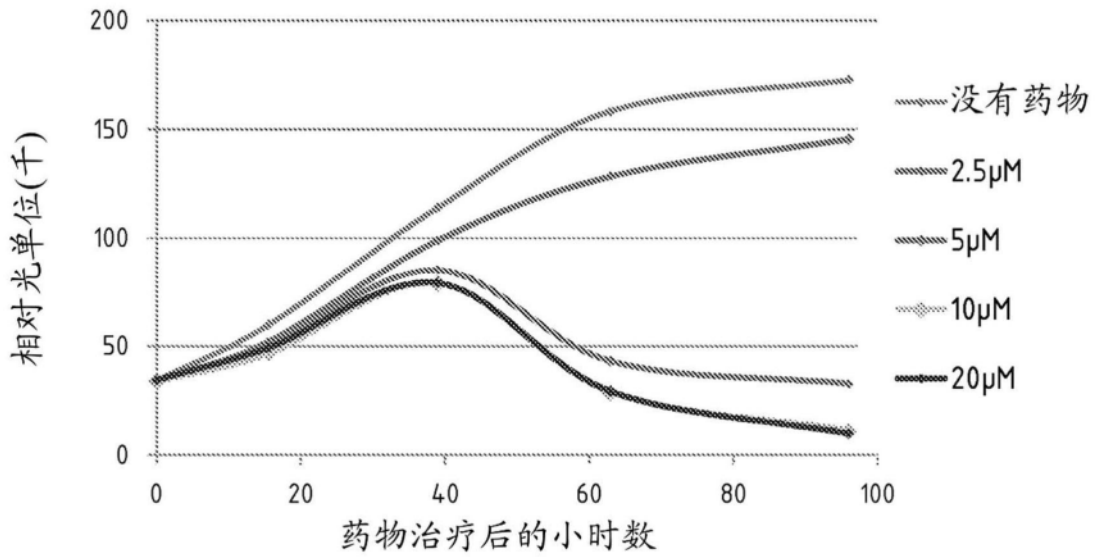


图1

化合物I-1抑制oct4表达

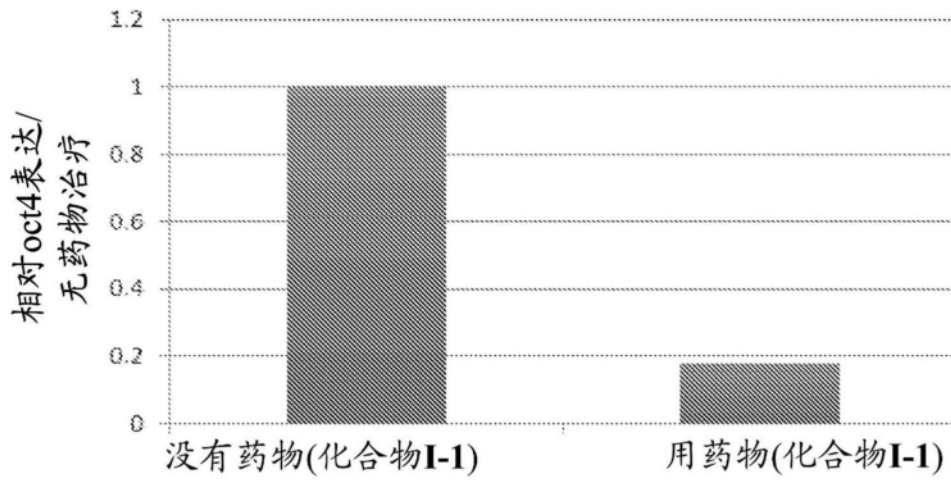


图2

化合物I-1抑制nanog表达

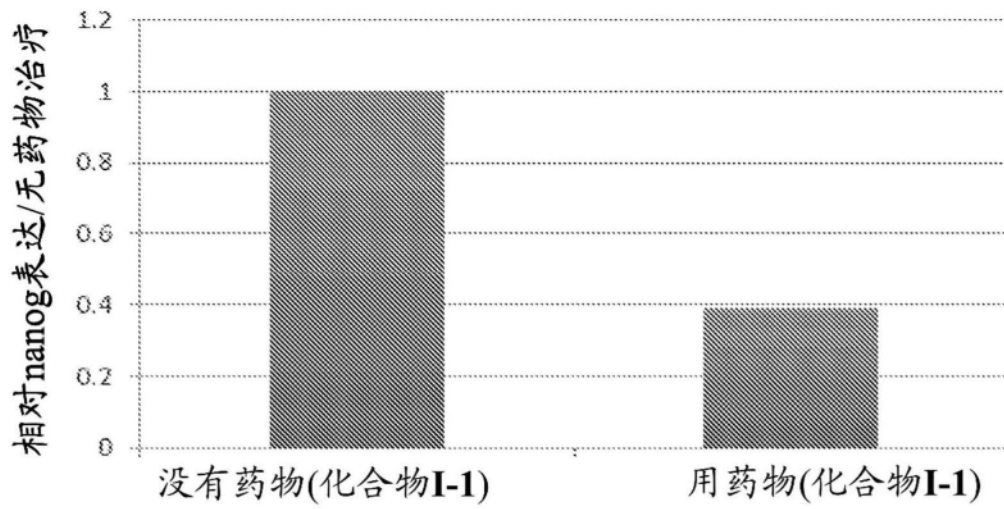


图3

化合物I-1对健康肝细胞没有毒性

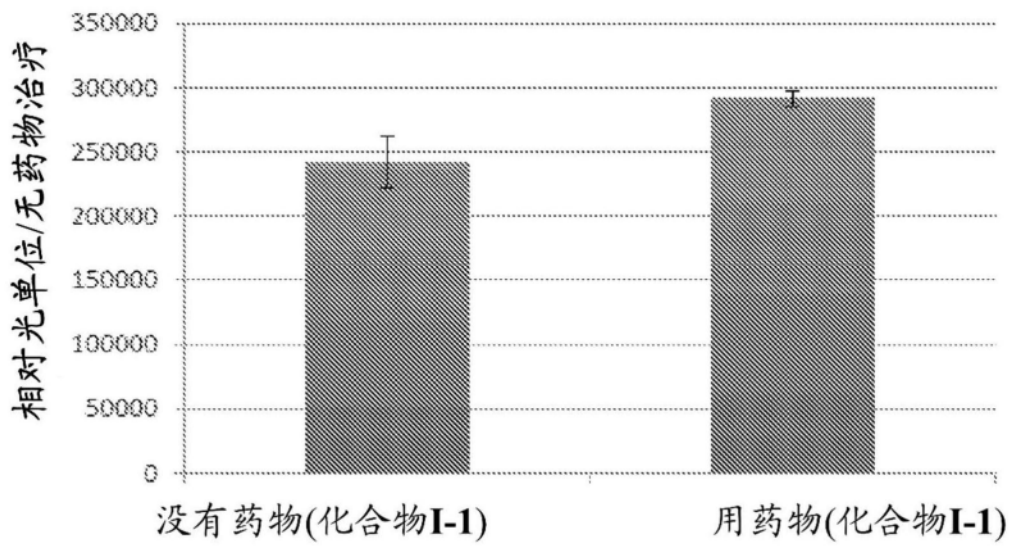


图4

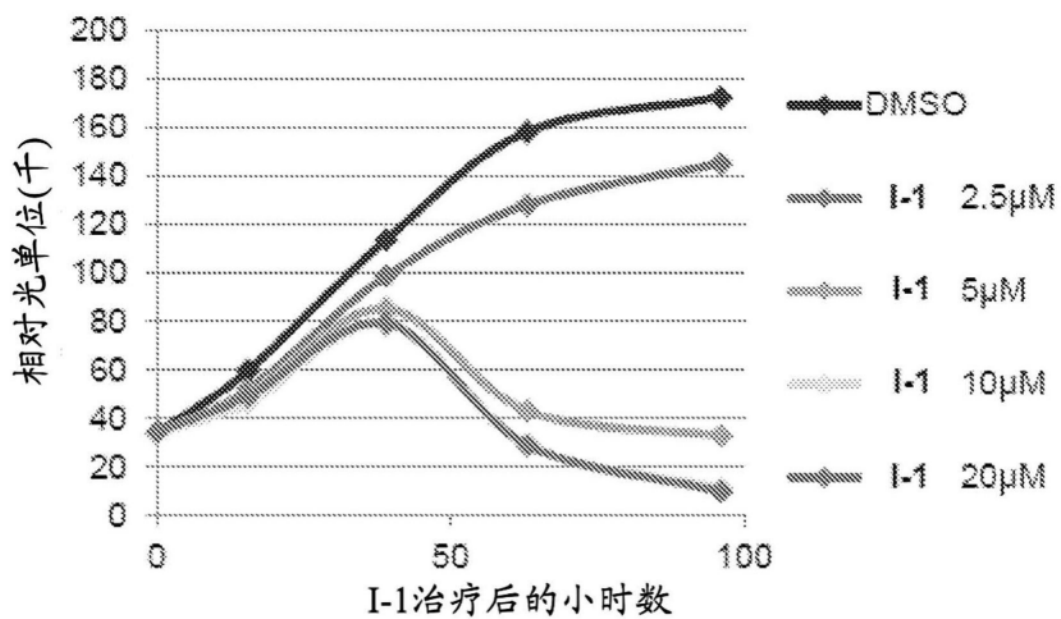


图5

化合物I-1	结果
分子量	385.47
ClogP	2.97
tPSA	61.77
溶解度(pH 2; 7.4) (μM)	249; 3.27
小鼠微粒体稳定性 ($t_{1/2}$) (min)	38.08
小鼠血浆稳定性(在4小时之时保留的%)	95.44

图6

I-1在小鼠中的药代动力学

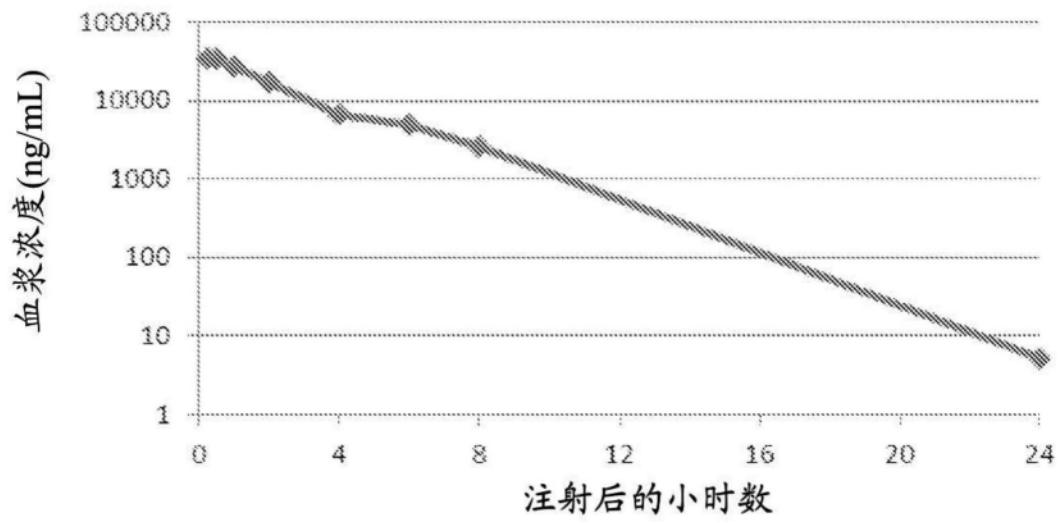


图7

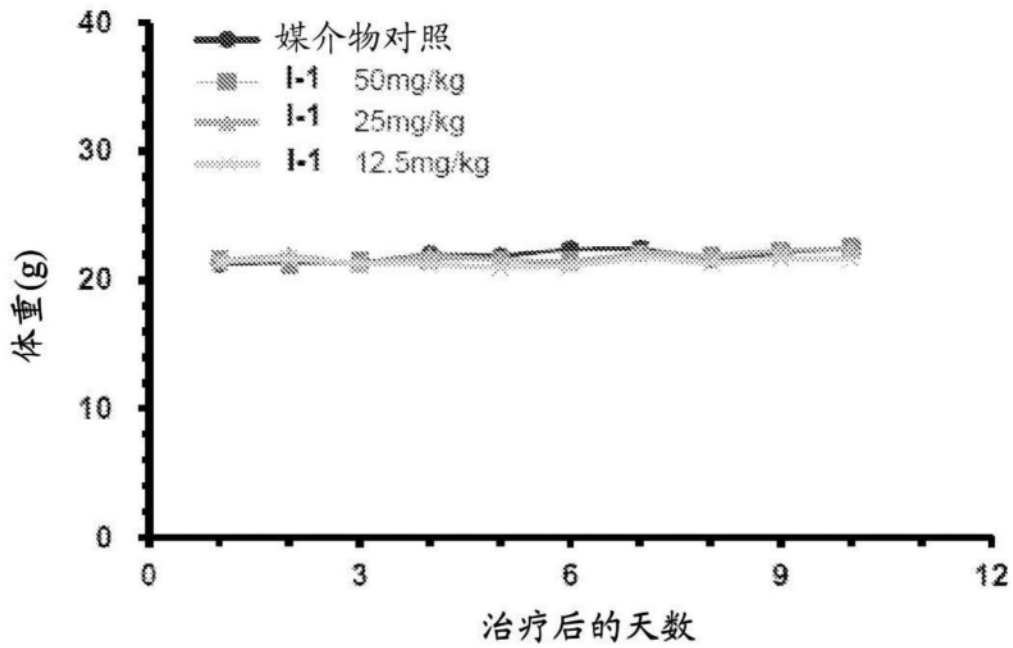


图8